SERUMGESAMTEIWEISS BEIM PANKREASKOPFCARCINOM UND BEIM ANDERWEITIG BEDINGTEN VERSCHLUSSIKTERUS

Johannes Christoph Förg

1960

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546010_0054

Aus der I.Chirurgischen Abteilung (Chefarzt: Dr.M.A. SCHMID)
und dem Klinisch-Chemischen Institut (Chefarzt Prof.Dr.O.WIELAND)
des Städtischen Krankenhauses München - Schwabing

SERUMGESAMTEIWEISS BEIM PANKREASKOPFCARCINOM UND BEIM ANDERWEITIG BEDINGTEN VERSCHLUSSIKTERUS

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät

der

Ludwigs-Maximilians-Universität München

zur

Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin

vorgelegt von

Johannes Christoph F ö r g
Dingolfing

München 1968

DISSERTATIONSDRUCK -SCHÖN- München 23 · Belgradstraße 11

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. O. WIELAND
Mitberichterstatter:	Professor Dr.Dr.E. WERLE
Dekan:	Professor Dr. F. MARGUTH

Tag der mündlichen Prüfung: 15.Oktober 1968

MEINEN ELTERN IN DANKBARKEIT

GEWIDMET

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Allgemeine Vorbemerkungen	1
Einführung	1
Ermittlung von Standardwerten für das Serumgesamteiweiß unter Berücksichtigung des Lebensalters	2
Auswahl des Krankengutes	3
B. Besprechung des Krankengutes	
Anmerkungen zur Gruppe der Pankreaskopfcarcinome	5
Anmerkungen zur Gruppe der Carcinome der Papilla Vateri	11
Anmerkungen zur Gruppe "benigner" Stenosen der Papilla Vateri	11
Anmerkungen zur Gruppe "benigner" Stenosen der extrapankreatischen Gallenwege	12
Anmerkungen zur Gruppe extrapankreatischer Gallenwegscarcinome	13
Anmerkungen zur Gruppe der Coloncarcinome	14
C. Besprechung der Untersuchungsergebnisse	
Zusammenfassung der statistischen Untersuchungen	15
Normale Physiologie der Serumproteine	17
Beeinflussung des Serumproteinstoffwechsels durch Verschluß der Pankreasgänge	24
I. Hämokonzentration	24
II. Einflußmöglichkeiten auf die Synthese der Serumproteine	25
a) Direkte Einflüsse auf die Verdauung	25
b) Einflüsse auf die Darmfunktionen	28
c) Direkte Einflüsse auf die Syntheseorgane der Serumproteine	28
III. Einflußmöglichkeiten auf den Abbau der Serumproteine	29

Seite

a) Serumveränderungen 30
b) Funktionsstörungen der Darmwand 31
c) Funktionsstörungen der Leber 31
d) Verbrauch des Pankreas an Eiweißbausteinen 31

1) unter physiologischen Verhältnissen 32
2) bei Erkrankungen des Pankreas 35
3) Rückwirkungen von Pankreaserkrankungen auf die Serumproteinsynthese 35

D. Klinische Bedeutung 36

E. Zusammenfassung 36

F. ANHANG

I. Tabellarische Übersicht über das Krankengut

II. Graphische Darstellungen

G. Literaturverzeichnis

Allgemeine Vorbemerkungen

Es ist hinlänglich bekannt, wie schwierig die Frühdiagnose beim Pankreascarcinom zu stellen ist und wie schwer u.U. die Ursache eines Verschlußikterus präoperativ exakt abgeklärt werden kann.

Aus diesem Grund war die Beobachtung sehr interessant, daß bei einer Anzahl von Kranken mit fortgeschrittenem Pankreaskopfcarcinom Serumgesamteiweißwerte nachgewiesen wurden, die wegen ihrer erstaunlichen Höhe überraschen mußten. Dies um so mehr, als in der bisher bekannten Literatur - verwiesen wird insbesondere auf die Veröffentlichungen von WUHRMANN und MÄRKI[93] - der Krebs der Bauchspeicheldrüse als eine der Krankheiten mit euproteinämischer Serumeiweißkonstellation sowohl hinsichtlich der Gesamteiweißmange als auch - abgesehen von nekrotisch zerfallenden Carcinomen - hinsichtlich der Verteilung auf die verschiedenen Eiweißfraktionen beschrieben wird.

In der vorliegenden Arbeit wird der Versuch gemacht, dieser Beobachtung mit den Methoden der modernen Statistik nachzugehen, eine Erklärung für ihr Zustandekommen zu erarbeiten und ihre klinische Bedeutung herauszustellen.

Zu diesem Zweck konnten die Serumeiweißwerte von 42 Patienten mit Pankreaskopfcarcinom herangezogen werden. Bei weiteren 8 Kranken werden Veränderungen des Wertes mit Fortschreiten des Leidens demonstriert. Außerdem werden folgende Befunde zur vergleichenden Untersuchung analysiert:

17 Fälle von "benignem", d.h. nicht krebsbedingtem Verschluß der Papilla Vateri, 20 Beobachtungen von Verschlußikterus durch "benigne" Stenosen der extrapankreatischen Gallenwege,

6 Fälle von Carcinom der Papilla Vateri sowie 13 Carcinome der extrapankreatischen Gallenwege. Daneben werden zum Vergleich mit einem anderen Krebs des Bauchraumes 37 Coloncarcinome nach streng statistischen Regeln ausgewertet.

Das Beobachtungsgut stammt überwiegend aus der I.chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing (Chefarzt: Dr.M.A.SCHMID), zu einem kleineren Teil aus der II.chirurgischen Abteilung dieses Hauses (Chefarzt: Dr. L.HOFMEISTER) sowie aus der chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Oberföhring(ehemaliger Chefarzt: Dr.E.SCHERER).

Leider ergab sich bei der Auswertung des Krankengutes eine ganze Reihe von Schwierigkeiten:

So galt es zu berücksichtigen, daß der N o r m a l w e r t der Serumeiweißkonzentration, der mit großer Übereinstimmung der meisten Autoren mit 7,2 g% bei einer physiologischen Schwankungsbreite von 6,5 - 8,0 g% angegeben wird, eigentlich nur für Erwachsene im 3.Dezennium (also zwischen dem 20.und 30.Lebensjahr) gilt.

Bedauerlicherweise sind V e r ä n d e r u n g e n d e s N o r m a l w e r t e s m i t F o r t s c h r e i t e n d e s L e b e n s a l t e r s nach statistischen Gesichtspunkten bisher anscheinend nur von BÜRGER[17] und NÖCKER[66] untersucht worden, wobei sich die Ergebnisse dieser beiden Autoren überdies großenteils auf das gleiche Untersuchungsgut stützen. Ihre Bestimmungen wurden teilweise nach Methoden vorgenommen, die heute nicht mehr üblich sind; außerdem muß man in Erwägung ziehen, daß ihre Untersuchungen überwiegend in der Kriegs- und Nachkriegszeit vorgenommen wurden, in der die E r n ä h r u n g s l a g e im Vergleich zur jetzigen wesentlich schlechter war.

BÜRGER beschreibt bei gesunden Probanden einen Abfall von durchschnittlich 7,8 g% (!) im 3.Dezennium auf 6,9 g% im 8., NÖCKER einen solchen von durchschnittlich 7,21 g% auf 6,61 g% im gleichen Zeitraum.

Unter diesen Voraussetzungen erschien es daher sicherer,

1. s e l b s t a n H a n d v o n j e w e i l s 200 S e r u m e i w e i ß b e s t i m m u n g e n D u r c h s c h n i t t s w e r t e f ü r j e d e s D e z e n n i u m z u e r m i t t e l n. Für diese Untersuchungen wurden ausschließlich Messungen von solchen Patienten herangezogen, bei denen mit einiger Sicherheit weder das Grundleiden, noch die Behandlung einen Einfluß auf den Serumeiweißwert ausgeübt hatten (so etwa Kranke, die wegen Ureterstein, Appendicitis, Leistenbruch, Ulcus duodeni et ventriculi und dgl. zur Aufnahme gekommen waren). In Tabelle 1 wurden die Ergebnisse zusammen mit denen von NÖCKER festgehalten:

   Die angegebenen Werte stützen sich nur auf Angaben aus dem Krankenhaus Schwabing, da es nicht möglich war, am Krankenhaus Oberföhring für die einzelnen Altersgruppen ein ausreichendes Zahlenmaterial zusammenzutragen. Gegen die Auswertung aus dem letztgenannten Krankenhaus bestanden aber insofern keine großen Bedenken, als die Bestimmung der Serumeiweißkonzentration in beiden Anstalten nach der gleichen chemischen Methode (Biuretreaktion) vorgenommen worden war und die Werte dieses Krankenhauses, wie die Abbildungen Nr. 1, 4, 5 zeigen, sich durchaus im Rahmen derjenigen des Krankenhauses Schwabing bewegen.

2. wurden die Angaben von allen Patienten ausgeschlossen, bei denen die Diagnose nicht durch Operation oder Autopsie bestätigt wurde.

3. wurden die Ergebnisse bei Kranken, bei denen der Serumeiweißwert durch Infusion von Elektrolytlösungen, Lävulose und dgl. sowie durch Verabfolgung von Blut, Plasma, Aminosäuregemischen, anabolen Hormonen u.ä. verfälscht gewesen sein konnten, aus den Berechnungen ausgesondert.

4. wurde der von CHIARI;[19] LINDENSCHMIDT;[53] JARNUM[47] und vielen anderen Autoren getroffenen Beobachtung Rechnung getragen, daß jede Laparotomie eine starke Verminderung der Serumeiweißkonzentration nach sich zieht.

Zur Auswertung wurden also bei den einzelnen Patientengruppen ausschließlich präoperativ bestimmte Serumeiweißwerte herangezogen. In einigen Fällen - insbesondere bei lange bettlägerigen Carcinomträgern - lag mehr als eine verwertbare Serumeiweißbestimmung vor. Hier wurde zur Auswertung jeweils die Messung herangezogen, zu deren Zeitpunkt das Krankheitsbild nach den sonstigen klinischen Daten möglichst weit ausgeprägt, der allgemeine Kräfteverfall aber noch möglichst wenig fortgeschritten war.

Wie sich im Laufe der Untersuchungen herausstellte, konnte ein Anstieg der Serumeiweißkonzentration beim Pankreaskopfcarcinom nur innerhalb einer bestimmten Zeitspanne beobachtet werden. Diese scheint, wie Abbildung 3 zeigt, etwa 12 Wochen vor dem zu erwartenden Tod des Kranken zu beginnen und etwa 5 Wochen vor diesem Zeitpunkt zu enden. Mit Ausnahme einiger Fälle von Pankreaskopfcarcinom (vergl.hierzu Seite 8) wurden daher bei den Berechnungen der Carcinomgruppen lediglich solche Patienten berücksichtigt, bei denen die Bestimmung entweder innerhalb dieser Zeitgrenzen vorgenommen worden war, oder, falls die Patienten nicht innerhalb des Krankenhauses verstorben sind, höchstens 4 Wochen vor der Operation zurücklag.

Um einen echten Vergleich mit dem meist sehr massiven Verschlußikterus beim Pankreaskopfcarcinom zu gewährleisten, wurden in die 3 Gruppen anderweitig bedingter Gallenwegsverschlüsse nur solche Beobachtungen aufgenommen, bei denen das Gesamtbilirubin im Serum den Wert von 5,0 mg% überstieg. Von diesen Einschränkungen abgesehen handelt es sich bei allen Patientengruppen um quantitative Auswertungen.

Es wäre sehr interessant gewesen, die Ergebnisse mit den Werten bei anderen Pankreaserkrankungen, etwa dem Carcinom des Pankreasschwanzes oder der Pankreatitis zu vergleichen, doch ist bei diesen die Diagnostik vielfach so problematisch, daß von entsprechenden Untersuchungen Abstand genommen wurde.

Anmerkung zur Gruppe der Pankreaskopfcarcinome

Eine zusammenfassende Übersicht über das Krankengut bietet Tabelle 2. Sie ist folgendermaßen aufgegliedert: Die Fälle 1 mit 41 sind diejenigen, deren Eiweißwerte statistisch ausgewertet wurden. Fall 42 und I werden gesondert besprochen. Die Fälle a mit h bieten lediglich einen Überblick über den Titerverlauf des Serumeiweisses mit Fortschreiten des Leidens und über sonstige Laborbefunde.

DÖRKEN[25] wies vor kurzem auf einige überraschende exogene Faktoren in der Genese des Pankreaskopfcarcinoms, insbesondere auf die ständige berufliche Exposition gegenüber Metallen und den Abusus von Alkohol und Nikotin hin. Um diesen Zusammenhängen nachzugehen, wurden in der vorliegenden Arbeit neben den üblichen Angaben zur Person auch die Berufsangaben festgehalten. Die Angaben über Rauch- und Trinkgewohnheiten konnten nicht mit ausgewertet werden, da sie zu lückenhaft waren.

Im einzelnen wurden folgende Daten ermittelt (in Klammern jeweils die Werte von DÖRKEN[25] bei 280, KERN[51] bei 150 und BERK[11] bei 1 120 Fällen):

28 der Patienten, das sind 56 %, waren M ä n n e r, 22 F r a u e n (DÖRKEN gibt eine Häufigkeitsverteilung von 2 : 1,8 an, KERN eine solche von 3 : 2, BERK ein Verhältnis von 2,4 : 1). Das D u r c h s c h n i t t s - a l t e r betrug 69,1 Jahre (DÖRKEN: Etwa 63 Jahre, KERN: 3/4 der Patienten waren über 50 Jahre alt, BERK: Durchschnittsalter 56,4 Jahre).

Die Angaben über b e r u f l i c h e E x p o s i t i o n gegenüber Metallen (DÖRKEN verweist darauf, daß 35 % der männlichen Patienten in diese Kategorie einzureihen waren) lassen sich schwer zahlenmässig erfassen. Immerhin sind, wie Tabelle 2 zeigt, diese Berufe überraschend stark vertreten. C a r c i n o m m e t a s t a s e n wurden in 29 Fällen angegeben (WALLAU[86] sah bei 330 Sektionen in 82 % der Fälle Metastasen); am häufigsten erfolgten die Absiedlungen in die Lymphknoten ("Ln" 91 %), in die Leber (ebenfalls 91%) und ins Peritoneum (45 %). Eine massive metastatische Durchsetzung der Leber wurde nur einmal (Fall e der Tabelle) beobachtet.

Um ein möglichst genaues Bild über den f u n k t i o n e l l e n Z u s t a n d d e r L e b e r zu erhalten, die im Stoffwechsel der Serumproteine eine überragende Rolle spielt, wurden, soweit möglich, die Angaben über Lebermetastasen, die Serumwerte des Gesamtbilirubins, der alkalischen Phosphatase, der Glutamat-Oxalat-Transaminase und Glutamat-Pyruvat-Transaminase, des Eisens und Kupfers, des Harnstoffs, sowie das Ergebnis der Elektrophorese festgehalten. Sonstige biochemische Untersuchungen waren nur in Einzelfällen vorgenommen worden.

L e b e r m e t a s t a s e n wurden in 22 Fällen gefunden, bei Beobachtung e war die Leber, wie erwähnt, durch Metastasen massiv durchsetzt.

Die B i l i r u b i n konzentration lag nur in 5 Fällen unter 5 mg%, zweimal war allerdings nur das "direkte" Bilirubin bestimmt worden.

Die a l k a l i s c h e P h o s p h a t a s e war bei 37 von 42 Kranken über den Grenzwert von 10 King-Armstrong-Einheiten bzw. 70 I.E. angestiegen.

Die Glutamat-Oxalat-Transaminase (Normalwert nach MÜLLER-SEIFERT[61] 8 - 40 Wroblewski-Einheiten) war bei allen 35 Untersuchten leicht bis mässig erhöht, die Glutamat-Pyruvat-Transaminase bei 32 von ihnen (Normalwert: 5 - 35 W.E.).

Die Eisenkonzentration (Normalwert 60 - 150 Gamma%) war bei 5 von 26 Beobachtungen, die Kupferkonzentration (Normalwert 85 - 140 Gamma%) bei 20 von 25 erhöht.

Harnstoffanstiege (Normalwert 20-45 mg%) wurden bei 7 von 25 Fällen angegeben, wenn man von Terminalstadien absieht, in denen ein hepatorenales Syndrom vorlag.

Die Erkrankung von Pankreasfunktionsstörungen ist bekanntermassen nach wie vor sehr problematisch. Routinemässig wurden lediglich die Diastasewerte im Serum und Urin sowie der Blutzuckerspiegel bestimmt. Die Serumdiastase (Normalwert 8 - 32 Wohlgemuth-Einheiten) war in 6 von 11 Fällen leicht erhöht, die Urindiastase (oberer Grenzwert 64 WE) bei 5 von 24 Beobachtungen. Erhöhte Blutzuckerwerte wurden in 10 von 14 Fällen ermittelt. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit war fast stets deutlich beschleunigt, 6 von 40 Kranke zeigten eine ausgesprochene Sturzsenkung.

Ein Anstieg der Serumproteinkonzentration kann selbstverständlich durch Bluteindickung vorgetäuscht werden. Daher war es nötig, auch die Angaben über Erythrocytenzahl und Hämoglobinkonzentration festzuhalten. Eine Hämokonzentration konnte daraufhin in allen Fällen ausgeschlossen werden.
Da, wie WUHRMANN und MÄRKI[93] zeigen konnten, bei schweren Leberparenchymschäden mit hoher Monocytose Hyperproteinämien vorkommen, wurden weiterhin die Monocytenzahlen des Differentialblutbildes angeführt. Leichtere Monocytosen lagen in 3 von 29 Fällen vor.

Wie bereits erwähnt, zeigte es sich, daß die S e r u m e i - w e i ß k o n z e n t r a t i o n etwa 5 Wochen vor dem voraussichtlichen Tod der Patienten stark abzufallen beginnt. Diese Zeitgrenze ist natürlich von Fall zu Fall etwas verschieden. Da die Untersuchungen sonst erheblich an Aussagekraft verloren hätten, wurden deshalb auch

a) Daten von einigen Kranken, bei denen die Eiweißbestimmung erst später vorgenommen worden war und bei denen der allgemeine Kräfteverfall nach den sonstigen klinischen Angaben (Todesursache, Ernährungszustand, Tumorgröße, Metastasierung, Eiweißwert) zu diesem Zeitpunkt noch nicht allzuweit fortgeschritten war und

b) die Daten von einigen Patienten, die nach Hause entlassen werden konnten,

in die Auswertung mit einbezogen. Überraschenderweise lagen dabei nicht nur die Eiweißwerte der unter Rubrik b) genannten Kranken mit durchschnittlich 7,48 g%, sondern auch die der unter a) angeführten Gruppe mit durchschnittlich 7,17 g% über den Werten der Gruppe, bei der die Bestimmung im Zeitraum zwischen der 12. und 5. Woche ante mortem vorgenommen worden war. Der Durchschnittswert dieser Gruppe betrug 7,14 g%. Als gemeinsamer Durchschnittswert aller drei Gruppen wurden 7,30 g% errechnet.

Stellt man hierfür das Durchschnittsalter von 69,1 Jahren in Anrechnung, so liegt dieser Wert um rund 0,8 g% über dem Normalwert für dieses Lebensalter.

In Abbildung 1 wird das Ausmaß der Abweichungen des Serumeiweißwertes beim Pankreaskopfcarcinom gegenüber den Normalwerten graphisch aufgezeigt. Es ist dabei zu beachten, daß die Kurve der erstgenannten Werte nicht etwa einfach nach arithmetischen Mittelwerten, sondern nach dem "gewogenen arithmetischen Mittel" abgeleitet wurde; sie gewinnt dadurch erheblich an Vertrauenswürdigkeit.

Über die Berechnung von Durchschnitt und Varianz vergl. Tabelle 3. Danach sind 95 % aller Eiweißtiter zwischen den Werten 7,09 und 7,51 g% zu erwarten.

Besonderes Interesse galt natürlich **Veränderungen des Serumeiweißtiters mit Fortschreiten des Leidens.** Diesbezügliche Nachforschungen waren allerdings dadurch sehr erschwert, daß durch die scharfe Auslese des Krankengutes das Zahlenmaterial für exakte statistische Berechnungen nicht ausreichte.

In Tabelle 4 wurde der Titerverlauf in Einzelfällen festgehalten. In Abbildung 2 wurden diese Verläufe graphisch aufgetragen. Bemerkenswert ist die fallende Tendenz des Titers etwa von der 5.Woche ante mortem ab und die steigende Tendenz bei den Beobachtungen Nr. 19, 30, 32, 37 und 40.

Tabelle 5 orientiert über die Höhe der Eiweißzu- bzw. -abnahme. In Abbildung 3 wurde der Versuch unternommen, unter Einbeziehung aller prämortal ermittelten Eiweißwerte, den Titerverlauf über 90 Tage hinweg zu verfolgen. Für eine exakte Verlaufskontrolle ist die Zahl der Bestimmungen natürlich zu gering; überdies wurde bei der Anfertigung dieser Übersicht eine "Gewichtung" vorgenommen, d.h., daß die zahlenmäßig schwach besetzten Felder stärker betont wurden. Sie kann daher keinen Anspruch auf statistische Signifikanz erheben, sie kann aber sehr wohl Tendenzen aufzeigen.

Bemerkenswert erscheinen hierbei besonders die **steigende Tendenz des Titers etwa vom 80. Tag ante mortem und der Abfall etwa vom 35. Tag ante mortem ab.**

Aus diesen Berechnungen wurden die Fälle Nr.42 und I bewußt ausgeklammert. In Fall 42 geschah es deswegen, weil der Eiweißwert mit 9,1 g% nicht sehr charakteristisch für das Krankengut ist, mit dem der Kliniker im allgemeinen zu rechnen hat:

Mit 9,1 g% 3 Wochen vor der Operation liegt der Wert immerhin um 2,62 g% über dem für das Alter der Patientin (72 Jahre) zu erwartenden Normalwert. Eine Woche vor der Klinikaufnahme erkrankte sie an einer Gelbsucht, die in dem Serumbilirubinwert von maximal 17,9 g% ihren Ausdruck fand. Die alkalische Phosphatase

erreichte zu diesem Zeitpunkt den Wert von 14,2 KAE, die BKS betrug eine Woche nach der Klinikaufnahme 70/106 mm Hg. Auf Grund einer mässig starken Erhöhung der Transaminasen (SGOT 140 WE, SGPT 261 WE) mußte eine Leberschädigung angenommen werden. Bemerkenswerterweise fiel der Eiweißwert innerhalb von 2 Wochen auf 7,2 g% ab. Bei beiden Bestimmungen lag dabei keineswegs eine abnorme Vermehrung der Gammaglobuline vor. Es ist in diesem Zusammenhang von Interesse, daß

a) bei der Durchsicht von über 6 000 Krankengeschichten nicht ein einziges Mal derartige Hyperproteinämien beobachtet wurden, wenn man von Fällen absieht, in denen wegen der Art des Leidens von vorneherein mit einer solchen gerechnet werden mußte, und daß

b) die Bestimmungen in allen Fällen, die deutlich von der Norm abfielen, zur Sicherheit doppelt vorgenommen worden waren.

Fall I wurde deswegen nicht in die Auswertung einbezogen, weil die Diagnose weder durch Operation, noch durch Autopsie erhärtet werden konnte. Für die Stellung der Diagnose "Pankreaskopfcarcinom" war neben den blutchemischen Befunden insbesondere das Röntgenbild (typisches großes duodenales C) von ausschlaggebender Bedeutung. 5 Wochen vor dem Tod der Patientin wurde eine Serumeiweißkonzentration von 9,4 g% festgestellt; diese fiel innerhalb einer einzigen Woche auf 6,70 g% ab.

In Abbildung 6 wurden die einzelnen Eiweißwerte der Fälle 1 mit 42 graphisch aufgetragen. Von den zur Auswertung gelangten Eiweißwerten entfielen auf die e i n z e l n e n e l e k t r o p h o r e t i s c h e n F r a k t i o n e n im Durchschnitt folgende Anteile:

Albumine: 44,7 %; Alpha$_1$-Globuline: 6,7 %; Alpha$_2$-Globuline: 12,4 %; Beta-Globuline: 16,3 %; Gamma-Globuline: 20,0 %. Diese Zahlen sind deswegen von Interesse, weil die Z u n a h m e d e s S e r u m e i w e i s s e s n i c h t d u r c h e i n e v e r m e h r t e P r o d u k t i o n v o n G a m m a - g l o b u l i n e n e r k l ä r t w e r d e n k a n n.

Es stellt sich nunmehr die Frage, ob z w i s c h e n d e r H ö h e d e s S e r u m e i w e i s s e s u n d a n d e r e n k l i n i s c h e n D a t e n P a r a l l e l e n bestehen. Derartige Zusammenhänge konnten, abgesehen vom Zeitpunkt der Messung, aber n i c h t m i t S i c h e r h e i t aufgedeckt werden.

Anmerkung zur Gruppe der Carcinome der Papilla Vateri

Eine Übersicht über das Krankengut dieser Gruppe gewährt Tabelle 6, die nach den gleichen Gesichtspunkten wie Tabelle 2 (Pankreaskopfcarcinome) angelegt wurde. Besonders erwähnenswert ist der Eiweißwert in Beobachtung 1 (10,6 g% 2 Wochen vor dem Tod). Auch in diesen Fällen kann von einer Zunahme des Gesamteiweisses durch Mehrproduktion von Gammaglobulinen keine Rede sein. Wegen der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte können die Eiweißspiegel auch nicht durch Bluteindickung erklärt werden.

Anmerkung zur Gruppe "benigner"Stenosen der Papilla Vateri

Unter dieser Bezeichnung wurden die Werte aller derjenigen Patienten zusammengefaßt, die an einem nicht carcinombedingten Verschluß der Papilla Vateri litten. Die objektiven Befunde wurden in Tabelle 7 zusammengestellt. In allen 18 Fällen war der Verschluß durch Konkremente verursacht. Die blutchemischen Befunde zeigten stets das typische Bild des Verschlußikterus; einige Male deuteten erhöhte Transaminasewerte allerdings auch eine gewisse Leberschädigung an. Die Diastasewerte lagen überraschenderweise immer im Bereich der Norm.

Das Durchschnittsalter beträgt 61,6 Jahre. Der durchschnittliche Serumeiweißwert liegt mit 7,79 g% um 1,16 g% über dem Normalwert für dieses Alter. Bei 10 Kranken liegt der Serumeiweißspiegel über 8,0 g%. Die höchsten Titer wurden mit 9,3 g% und 9,2 g% in den Fällen Nr. 3 und 18 beobachtet. Über die Berechnung von Statistik und Signifikanz vergl. Tabelle 3. Danach sind 95 % aller Eiweißwerte zwischen den Grenzwerten 7,22 und 8,36 g% zu erwarten. In Abbildung 6 wurden die einzelnen Beobachtungen wieder graphisch aufgetragen.

An Hand der Elektrophorese -, Hämoglobin- und Erythrocytenwerte kann auch bei allen Patienten dieser Gruppe ein Anstieg des Serumeiweisses durch Mehrproduktion von Gammaglobulinen oder Bluteindickung ausgeschlossen werden.

Wie schon bei der Gruppe der Pankreaskopfcarcinome wurden die Eiweißnormalwerte und die Eiweißwerte der Patienten in einer graphischen Darstellung einander gegenübergestellt (Abbildung 4). Die letztere Kurve wurde auch in diesem Fall nach dem "gewogenen arithmetischen Mittel" gestaltet, ist also wesentlich zuverlässiger als eine Kurve, die sich etwa durch einfache Verbindung der eingezeichneten Werte ergeben hätte.

Besonders bemerkenswert ist, daß die Eiweißkonzentration im Fall 8 innerhalb von 6 Tagen von 7,4 g% auf den angegebenen Wert von 8,2 g% angestiegen war.

Die Albumine waren im Durchschnitt zu 46 %, die $Alpha_1$-Globuline zu 6,1 %, die $Alpha_2$-Globuline zu 12,7 %, die Beta-Globuline zu 14,6 % und die Gamma-Globuline zu 20,7 % am Gesamteiweiß beteiligt.

Anmerkung zur Gruppe "benigner" Stenosen der extrapankreatischen Gallenwege

Die Stenosen waren bei 17 der 20 Patienten durch Konkremente, in zwei Fällen durch Verwachsungen und in einem Fall (Fall Nr. 9) durch einen Abzess im Ligamentum gastrocolicum bedingt. In Tabelle 8 wurden die Angaben über die einzelnen Patienten zusammengefaßt. Bei einem Durchschnittsalter von 61,1 Jahren lag der Eiweißwert, wie an sich nicht anders zu erwarten, mit durchschnittlich 6,67 g% nur geringfügig über dem Normalwert von 6,62 g%. Von diesem Wert abgesehen, ergaben die weiteren Daten im großen und ganzen das gleiche Bild wie bei der Gruppe der "benignen" Papillenstenosen. In Abbildung 5 wurden die einzelnen Eiweißwerte nach dem gleichen Verfahren wie bei der Gruppe der Pankreaskopfcarcinome und der "benignen" Papillenstenosen wiederum den Normalwerten gegenübergestellt.

Zur Berechnung von Statistik und Signifikanz vergl. Tabelle 3: Danach hat man 95 % der Eiweißwerte bei diesem Leiden zwischen den Grenzwerten von 6,40 und 6,94 g% zu erwarten.

In Abbildung 6 wurden die einzelnen Eiweißwerte wiederum graphisch aufgetragen.

Die Elektrophoresewerte ergaben mit durchschnittlich 45,1 % Albuminen, 6,6 % Alpha$_1$-Globulinen, 12,4 % Alpha$_2$-Globulinen, 15,2 % Beta-Globulinen und 21,8 % Gamma-Globulinen ein ähnliches Bild wie beim Pankreaskopfcarcinom.

Von besonderem Interesse ist gerade bei dieser Patientengruppe, daß sich z w i s c h e n d e m S c h w e r e g r a d d e r G e l b s u c h t o d e r e i n e r m ö g l i c h e n L e b e r s c h ä d i g u n g einerseits u n d d e m E i w e i ß t i t e r andererseits k e i n e r l e i P a r a l l e l e n aufweisen lassen.

Anmerkung zur Gruppe extrapankreatischer Gallenwegscarcinome

In Tabelle 9 wurden die Daten von 13 Patienten, die an diesem Leiden erkrankt waren, zusammengefaßt. 5 Patienten waren Männer, 8 Frauen. Das durchschnittliche Alter betrug 65,4 Jahre. Wegen der Frage, ob die Exposition gegenüber Metallen auch beim Gallenwegscarcinom eine ätiologische Rolle spielt, wurden wie beim Pankreaskopfcarcinom auch bei diesen Patienten die Berufe aufgeführt; diese Nachforschungen waren allerdings wegen der geringen Zahl unergiebig.

Die blutchemischen Befunde zeigten in allen Fällen das typische Bild eines Verschlußiktrus. Fast regelmäßig deckten die Transaminasewerte leichtere Funktionsstörungen der Leber auf.

Die Eiweißwerte, die ausnahmslos im Zeitraum zwischen der 12. und 5. Woche ante mortem oder aber kurz vor der Operation bestimmt worden waren, ergaben einen Durchschnitt von 6,88 g%. Der Wert liegt zwar um 0,29 g% über dem Normalwert, diese

Differenz steht jedoch in keinem Verhältnis zu der beim Pankreaskopfcarcinom und Papillenstein.

Lediglich in Fall 7 wurde ein Wert über 8,0 g% gefunden (8,4 g%). Folgende Durchschnittswerte wurden für die einzelnen elektrophoretischen Fraktionen errechnet: Albumine: 43,7 %, $Alpha_1$-Globuline: 6,1 %; $Alpha_2$-Globuline 12,8 %; Beta-Globuline: 16,9 %; Gamma-Globuline: 20,9 %. Dieses Bild entspricht also etwa dem bei den bisher besprochenen Patientengruppen.

Anmerkungen zur Gruppe der Coloncarcinome

Wie Tabelle 10 zeigt, konnten die Angaben über 37 Träger dieser Krankheit ausgewertet werden. Hierbei wurden alle die Fälle ausgeklammert, bei denen das Carcinom extraperitoneal lag; weiterhin alle Fälle, bei denen das Serumeiweiß nicht innerhalb der Zeitgrenze zwischen der 12. und 5. Woche ante mortem oder kurz vor der Operation bestimmt worden war.

Das Durchschnittsalter betrug 64,4 Jahre. 11 der Patienten waren Männer, 26 Frauen. In 10 Fällen war der Tumor am Coecum, 6 Mal am Colon ascendens, 4 Mal an der rechten, in 1 Fall an der linken Colonflexur, bei 6 Kranken am Colon desdendens und bei 10 am Colon sigmoideum lokalisiert.

Die Serumeiweißkonzentration erreichte im Durchschnitt die Höhe von 6,25 g%.

Dieser Wert liegt bei dem durchschnittlichen Alter von 64,4 Jahren um 0,33 g% unter dem Normalwert. Die einzelnen elektrophorethischen Fraktionen waren daran durchschnittlich zu folgenden Anteilen beteiligt: Albumine: 43,4 %; $Alpha_1$-Globuline: 7,1 %; $Alpha_2$-Globuline: 13,1 %; Beta-Globuline: 15,4 %; Gamma-Globuline: 21,3 %.

Besprechung der Untersuchungsergebnisse

Faßt man die bisherigen Ergebnisse noch einmal kurz zusammen, so brachte die vorliegende Arbeit im wesentlichen folgende Resultate:

I n n e r h a l b e i n e r g e w i s s e n Z e i t s p a n n e, die etwa 12 Wochen vor dem voraussichtlichen Tot des Patienten beginnt und etwa 5 Wochen vor diesem Zeitpunkt endet, zeigt sich beim P a n k r e a s k o p f c a r c i n o m e i n s t a t i s t i s c h e i n d e u t i g e r A n s t i e g d e s S e r u m g e s a m t e i w e i s s e s, der durchschnittlich 0,8 g% gegenüber dem Normalwert beträgt. In einzelnen Fällen liegen ausgeprägte Hyperproteinämien vor. Diese Veränderungen lassen sich auch an Hand von Titerverläufen verfolgen (Abbildung 2, Tabelle 3). Sie lassen sich nicht durch Leberschädigung, Bluteindickung, Hypergammaglobulinämie oder therapeutische Maßnahmen erklären.

G l e i c h a r t i g e B i l d e r zeigen sich auch b e i m K r e b s u n d S t e i n v e r s c h l u ß d e r P a p i l l a V a t e r i, n i c h t d a g e g e n b e i m C a r c i n o m oder anderweitig bedingten V e r s c h l u ß d e r e x t r a p a n k r e a t i s c h e n G a l l e n w e g e. D i e E r k l ä r u n g f ü r d i e s e E r s c h e i n u n g k a n n d a h e r n u r i n e i n e m u n s p e z i f i s c h e n, m e c h a n i s c h e n H i n d e r n i s f ü r d i e e x o k r i n e P a n k r e a s s e k r e t i o n b e s t e h e n.

Die E l e k t r o p h o r e s e w e r t e ergeben bemerkenswerterweise bei allen 5 Patientengruppen etwa das gleiche Bild. Hält man sich an die Angaben von WUHRMANN und MÄRKI[93], so wurden H y p e r p r o t e i n ä m i e n bisher bei folgenden Krankheitsbildern beschrieben:

Bei Hämokonzentration, Lebercirrhose und anderen schweren Leberparenchymschäden, einigen chronisch verlaufenden Infektionskrankheiten(Cholangitis lenta, Sepsis lenta, bestimmten Formen von Lungentuberkulose, aktivem Morbus Boeck,

Bronchiektasen, Organlues, Malaria, einer Reihe von Kollagenosen und einigen weiteren, meist seltenen tropischen Krankheiten), ferner bei Polycythaemia vera, Lymphogranulomatose, Lymphosarkom, Lymphoblastoma Brill-Symmers, Plasmocytom und Markroglobulinämie Waldenström.

Eine fördernde Wirkung auf die Synthese der Serumproteine wird von WUHRMANN und WUNDERLY[94] u.a. den Androgenen und von WILD u. Mitarb.[91] auch dem Vitamin B_{12} zugeschrieben (ähnlich seiner Bedeutung bei der Synthese des Hämoglobins und anderer Eiweißkörper).

Abgesehen von Bluteindickung, bestimmten Formen des Plasmocytoms und therapeutisch induzierter Mehrproduktion von Serumproteinen soll dabei der Anstieg der Serumeiweißkonzentration stets auf eine Mehrproduktion vom Gamma-globulinen zurückzuführen sein, auch im Falle schwerer Leberparenchymschäden.

WUHRMANN und MÄRKI[93] beschreiben beim Verschlußikterus jeglicher Genese eine starke Zunahme der $Alpha_2$- und u.U. auch der Gammaglobuline; dagegen sei auch beim malignen Verschlußikterus die Gesamteiweißkonzentration über lange Zeit normal, bevor sie infolge der oft extremen Kachexie abzufallen beginne.

Um so mehr müssen die vorliegenden Ergebnisse überraschen.

Versucht man, die Ursache für den Anstieg des Serumeiweisses beim Verschluß der intrapankreatischen Gallen- bzw. Pankreasgänge nachzuspüren, so erscheint es zunächst unumgänglich, sich die wesentlichen Stationen im Stoffwechsel der Serumproteine zu vergegenwärtigen.

Normale Physiologie der Serumproteine

In den M a g e n u n d D ü n n d a r m gelangen nach Schätzungen von HOLMAN[45] täglich etwa 120 g E i w e i ß; davon sollen etwa 70 g e x o g e n durch die Nahrung zugeführt werden, rund 50 g (NASSET[64]: 50 - 100 g) sollen k ö r p e r e i g e n e Eiweißstoffe sein und zwar hauptsächlich Fermente und Plasmaproteine. Durch die Verdauungsfermente von Magen, Darm und Pankreas werden sie größtenteils zu A m i n o s ä u r e n a b g e b a u t. Es mehren sich aber die Stimmen, die darauf hinweisen, daß auch Polypeptide und Peptone (NASSET[64], HOTTINGER[46], GALLO[37] u.a.) sowie bestimmte intakte Proteine, insbesondere Insulin (NASSET[64], MURLIN[63]), Toxine von Darmkeimen (GREENE[38], RAVIN[72]), Eieralbumin (GRUSKAY[40], MURLIN[63]) und sehr wahrscheinlich auch Serumproteine (MURLIN[63], DENT[24]) resorbiert werden können.

Die angeführten Stoffe durchdringen die feine Membran über den Epithelzellen und dringen in diese Zellen ein. Im Bereich der Microvilli werden sie teilweise weiter hydrolysiert. Die Moleküle wandern zunächst kernwärts, treten später in den Raum zwischen zwei Zellen der Basalmembran über und gelangen so vom Interstitium in die Lymph- und Blutbahn (HOTTINGER[46]).

Bemerkenswerterweise sind so große Gebilde wie Leukocyten in der Lage, zwischen den Epithelzellen hindurchzuwandern (HOTTINGER[46]). Die zur Bildung von 1 g Serumprotein erforderliche Menge an Nahrungseiweiß schwankt nach MADDEN und WHIPPLE[55], die entsprechende Versuche an Hunden vornahmen, je nach der Art des zugeführten Eiweisses und dem Ernährungszustand des Tieres zwischen 2,6 und 30 g.

Über die eigentliche S y n t h e s e d e r S e r u m p r o t e i n e ist noch nicht allzuviel bekannt. Dagegen steht nach den Untersuchungen von WUHRMANN und MÄRKI[93], POPPER und SCHAFFNER[70], MILLER[59], ANKER[2] u.a. mit einiger Sicherheit fest, in welchen O r g a n e n sie gebildet werden. Demnach erfolgt die Synthese der Albumine, Alpha- und

Betaglobuline in den Leberparenchymzellen, die der Gammaglobuline in Plasmazellen und gewissen Keimzentrumszellen des lymphatischen Apparates. Die Annahme, daß auch die Darmwand oder sonstige Organe an der Synthese beteiligt seien, wird besonders auf Grund von Perfusionsversuchen, die MILLER[59] mit Aminosäuren an verschiedensten Organen vornahm, allgemein abgelehnt.

Nach WUHRMANN und WUNDERLY[94] werden von den Produktionsstätten wenigstens teilweise keine fertigen Proteine geliefert, sondern nur Vorstufen, die in besonderen Zellen (vor allem Zellen des retikuloendothelialen Systems) weiterverarbeitet werden.

Die Syntheseleistung beträgt nach Schätzungen von MAURER[58], WUHRMANN und WUNDERLY[94] u.a. durchschnittlich 15 - 20 g täglich und unterliegt einer fein abgestuften neurohormonalen Regulation (WUHRMANN und MÄRKI[93]).

Die Leber soll dabei über eine Reservekapazität verfügen, die es ihr erlaubt, die tägliche Produktion um das 5,5 fache zu steigern.

Ein Teil der Proteine wird wahrscheinlich in gewissen "S p e i c h e r n" deponiert (wobei die Leber nach neueren Untersuchungen von MILLER[59] wahrscheinlich nur eine untergeordnete Rolle spielt), der größte Teil aber gelangt in die Blutbahn, von dort zu den einzelnen Organen, in den Lymphstrom und andere Körperflüssigkeiten. Der Austritt erfolgt nach PAPPENHEIMER[68] und FÖLDI[33] nur in den Capillaren, und zwar passiv.

In der gesamten Blutbahn befinden sich nach Untersuchungen von MADDEN und WHIPPLE[55], WUHRMANN und MÄRKI[93], MAURER[58] u.a. nur etwa die Hälfte der Serumproteine (125 - 150 g), der Rest zum größten Teil in der Lymphflüssigkeit. Im Blut gesunder, junger Erwachsener erreicht das Serumprotein nach übereinstimmenden Ergebnissen vieler Untersucher (vergl. die Übersicht

bei WUHRMANN und MÄRKI[93]) d u r c h s c h n i t t l i c h e i n e K o n z e n t r a t i o n von 7,2 g%, wobei eine physiologische Streuung von 6,5 - 8,0 g% angegeben wird. Dieser Spiegel sinkt, wie bereits erwähnt, mit fortschreitendem Alter ab. NÖCKER[66] berichtet über einen Abfall von durchschnittlich 7,21 g% bei Gesunden im 3.Dezennium, auf 6,61 g% bei Gesunden im 8.Dezennium; BÜRGER[17] berichtet bei entsprechenden Gruppen von Probanden über ein Absinken von 7,8 auf 6,9 g%. Dabei kommt es gleichzeitig auch zu einer Abnahme der feindispersen Moleküle (also vorwiegend der Albumine) und einer relativen (vielleicht geringgradigen absoluten) Zunahme der grobdispersen, einschließlich des Fibrinogens (s.auch RAFSKY und Mitarb.[71]).

Die E i w e i ß k o n z e n t r a t i o n unterliegt ebenfalls einer feinen R e g u l a t i o n, obwohl leichtere Schwankungen bis zu 0,5 g% beschrieben werden (SCHÖN und SÜDHOFF[79], BERNFELD und Mitarb.[12]). Dabei spielen Eiweiß- und Flüssigkeitsdepots eine wichtige Rolle. Im einzelnen sind folgende M e c h a n i s m e n bekannt:

1. Eine o s m o t i s c h e Selbststeuerung: So beschreibt SCHEURLEN[77], daß bei intravenöser Verabfolgung von 1 g Albumin das Plasmavolumen um 17 ml zunimmt (umgekehrt ist die Entstehung von Ödemen bei hypoproteinämischen Zuständen ja schon lange bekannt).
2. Eine h u m o r a l e Steuerung: SCHÖN[79] fand eine gesteigerte Synthese von Serumproteinen bei gleichzeitig leicht beschleunigtem Abbau unter der Wirkung von Schilddrüsenhormon und Cortison.
3. Eine E n t s p e i c h e r u n g der "Depots": YUILE und Mitarb.[96] beobachteten, daß beim Hund in Notfallsituationen bis zu 75 % der Proteine der Lymphflüssigkeit in die Blutbahn verlagert werden können.
4. WUHRMANN und MÄRKI[93] glauben weiterhin an eine z e n t r a l n e r v ö s e Steuerung.

Die Auftrennung der Serumproteine mittels Papierelektrophorese liefert je nach Untersuchungsmethode unterschiedliche Ergebnisse. Angeführt seien die Resultate, die WUHRMANN und MÄRKI[93] bzw. H. CHIARI[19] bei gesunden, jungen Erwachsenen erhielten:

	WUHRMANN und MÄRKI:		CHIARI:	
Albumine:	54,6 ± 4,0	relat.%	63,6 ± 2,8	relat.%
Alpha$_1$-Globuline:	5,2 ± 1,1	"	6,0 ± 0,7	"
Alpha$_2$-Globuline:	8,9 ± 1,3	"	5,8 ± 1,3	"
Beta -Globuline:	11,7 ± 1,5	"	13,1 ± 1,9	"
Gamma -Globuline:	19,6 ± 2,1	"	11,5 ± 2,9	"

Stressituationen (außer solchen, die wie z.B. eine Laparotomie oder Verbrennungen einen starken Verlust von Plasma mit sich bringen) wirken sich erst relativ spät auf die Gesamtmenge der Serumproteine aus, stets werden diese auf Kosten der Gewebsproteine bevorzugt gebildet. Dagegen zeigt sich im allgemeinen eine Zunahme der Globuline auf Kosten der Albumine (WUHRMANN und MÄRKI[93]).

Über die Rolle der Serumproteine im Eiweißstoffwechsel der einzelnen Organe besteht nur wenig Klarheit. Sicher haben MADDEN und WHIPPLE[55] (denen es gelang, Hunde, die ausschließlich durch intravenöse Gaben von Hundeserum ernährt wurden, über Monate bei Gewicht zu erhalten) ihre Bedeutung für den Aufbau von Organeiweiß überschätzt. Nach MILLER[59] werden im menschlichen Organismus täglich 400 - 800 g Eiweiß umgesetzt, dagegen nur 15 - 20 g Serumeiweiß, und von diesen werden nach Schätzungen von MAURER[58] nur etwa 1/15 zum Aufbau von Gewebseiweiß herangezogen. Über den Stoffwechsel dieser großen Eiweißmengen ist nur wenig bekannt, obwohl als Transportwege letztlich nur Blut- und Lymphstrom in Frage kommen können. Insbesondere ist es auch nicht völlig klar, aus welchen Quellen das Pankreas, das nach K.LANG[52]

den höchsten Eiweißumsatz aller Organe aufweist, seinen Nachschub an Eiweißkörpern bezieht.

In der Lymphflüssigkeit erreichen die Serumproteine nach BLAND[14] eine Konzentration von durchschnittlich 2 mVal/l, das entspricht etwa 0,8 g%. FÖLDI[33] schätzt, daß täglich 50 - 100 % der Serumproteine von der Blutbahn in das Interstitium (und von dort größtenteils in die Lymphbahn und zurück in den Blutstrom) übertreten.

Die mittlere Lebensdauer der Albumine beträgt nach WUHRMANN und MÄRKI[93] 22 Tage, die der Gammaglobuline 20 Tage, die der Alpha- und Betaglobuline ist nach MILLER[59] etwas geringer.

Der Abbau der Serumproteine vollzieht sich hauptsächlich auf zwei Wegen:

Ein Teil wird durch Decarboxylierung und Desaminierung in der Leber abgebaut (und zwar nach WETTERFORS[88] in ihrem reticuloendothelialen Teil, nach WUHRMANN und MÄRKI[93] in den Parenchymzellen), ein anderer gelangt durch Exsudation in die Lumina von Magen und Darm und wird dort durch die Proteasen von Magen, Darm und Pankreas verdaut.

Auf diesen zweiten Weg wurde man erstmals durch die Untersuchungen von CITRIN und Mitarb.[20] aufmerksam, denen es gelang, intravenös verabfolgtes, mit radioaktivem J 131 markiertes Albumin, im Mageninhalt von 3 Personen nachzuweisen; einer der Patienten litt an einer schweren hypertrophischen Gastritis und gleichzeitig an einer "essentiellen" Hypoproteinämie, die beiden anderen Probanden waren Kontrollpersonen. Bei allen drei Probanden fiel der Test positiv aus, wenn auch bei dem erstgenannten sehr viel stärker. Seit dieser Zeit wurde eine ganze Reihe entsprechender Arbeiten veröffentlicht (vergl. die Übersicht bei MARTINI und Mitarb.[56]).

HOLMAN und Mitarb.[45] konnten im Magen- und Darminhalt Albumin und Gammaglobulin elektrophoretisch und immunbiologisch nachweisen, mittels des Ouchterlonytestes wiesen BARANDUN und Mitarb.[6] auch Alpha- und Betaglobuline nach.

Wie bereits erwähnt, glaubte man einige Zeit, daß ein Teil der Serumproteine in der Darmwand gebildet werde. Unter diesen Umständen läge die Vermutung nahe, daß die Serumproteine im Darmlumen aus der Darmwand selbst stammen. MILLER[59] konnte aber durch Perfusionsversuche mit Aminosäuren an verschiedenen Organen, so auch an der isolierten Darmwand, nachweisen, daß dort allenfalls geringe Mengen von Gammaglobulinen gebildet werden. Daß auch die Gammaglobuline im Darmlumen zumindestens teilweise tatsächlich aus der Blutbahn stammen, konnten BARANDUN und Mitarb.[5] nachweisen, als es ihnen gelang, im Meconium Neugeborener Poliomyelitisantikörper zu identifizieren, die aus dem mütterlichen Blut stammen mußten, da das Neugeborene zur Antikörperbildung nicht fähig ist.

Nach den Ergebnissen von JARNUM und Mitarb.[47] (die Versuche an isolierten Abschnitten des Hundedarmes durchführten) und MARTINI und Mitarb.[56] erfolgt die Exsudation in allen Darmabschnitten etwa gleich stark, lediglich die Albuminrate soll im Bereich des distalen Ileum etwas niedriger sein. JARNUM und Mitarb.[47] fanden außerdem, daß der Übertritt nicht kontinuierlich, sondern zum weitaus überwiegenden Teil während der Verdauungsphase erfolgt. (Als Reiz zur Anregung der Verdauung verwendeten sie $MgSO_4$, das bekanntlich nicht nur die Funktion der Darmwand, sondern auch die der Gallenblase und des Pankreas anregt.) Die Steuerung für diesen Mechanismus ist nicht bekannt.

Die Angaben über die Quantität der Exsudation gehen auseinander. WETTERFORS und Mitarb.[88] schätzen die ausgeschiedenen Albuminmengen auf 8 - 10 g (davon sollen etwa 4 g in den Magen und aberen Dünndarm gelangen, 4 - 6 g in das Ileum). MARTINI und Mitarb.[56] glauben, daß 30 - 50 % des täglich abgebauten Albumins im Darmtrakt verarbeitet werden. JARNUM und Mitarb.[47] geben an, daß bei ihren Versuchstieren 50 % des Abbaues von Albuminen und Globulinen auf den

Magen-Darmtrakt entfielen (und zwar 40 % auf den Dünndarm und 10 % auf Magen und Colon). Wie der Übertritt der Eiweißmoleküle im einzelnen erfolgt, ist nicht klar, insbesondere nicht, ob er durch die Zellen der Darmwand hindurch, durch die Kittsubstanz zwischen den Epithelzellen, oder durch Lymphspalten erfolgt.

So behaupteten noch vor kurzem RENYI-VAMOS und SZINAY[73], daß zwischen den Chylusgefässen der Darmzotten und den Lymphcapillaren der Submucosa keinerlei kanalikuläre Verbindung bestünde, doch gelang es FÖLDI[33], im Chylusgefäß der Darmzotten von Ratten Stomata elektronenmikroskopisch nachzuweisen.

Im Darmlumen werden die Serumproteine nach Ansicht von GRÖNWALL[39], STEINFELD[82] u.a. durch die Verdauungsfermente in ihre Bausteine zerlegt und gelangen so in den Organismus zurück.

Die Verarmung des Körpers an Plasmaproteinen beim Krankheitsbild der "exsudativen Enteropathie" beruht daher nach Ansicht von JEEJEEBHOY[43], SCHWARTZ und JARNUM[80], MILLER[59], HOLMAN und Mitarb.[45] nicht unmittelbar auf dem enteralen Verlust dieser Stoffe, sondern auf der mangelhaften Fähigkeit ihrer Produktionsstätten, mit dem Überangebot an freigewordenen Aminosäuren fertigzuwerden. Daraus resultiere eine erhöhte Ausscheidung von Aminosäuren durch die Niere! Es kann daher nicht verwundern, wenn bei einschlägigen Fällen immer wieder erhöhte Aminosäurespiegel im Serum gefunden werden (vergl. SCHICK[78]).

Aus diesem kurzen Überblick wird bereits deutlich, daß Leber, Darmwand und Pankreas sowohl beim Aufbau, als auch beim Abbau der Serumproteine eine hervorragende Rolle spielen. Auf welchem Wege bestehen nun beim Verschluß der Pankreasgänge Möglichkeiten, in die eben beschriebenen Vorgänge einzugreifen ?

Beeinflussung des Serumproteinstoffwechsels durch Verschluß der Pankreasgänge

Prinzipiell ist eine Erhöhung der Serumproteinkonzentration auf vier Wegen denkbar:

a) durch Bluteindickung,
b) durch Entspeicherung der Depots,
c) durch verstärkte Synthese,
d) durch verzögerten Abbau.

Die Annahme einer Depotentspeicherung durch das Pankreaskopfcarcinom ist von vorneherein äußerst unwahrscheinlich. Für die anderen Grundvorgänge ergeben sich aber eine Reihe theoretisch denkbarer Einflußmöglichkeiten.

EPPINGER[31] beobachtete bei der Virushepatitis das typische Bild der Hämokonzentration. Daraufhin unternahm er folgende Tierversuche:

> Er vergiftete Hunde mit Histamin. Dabei beobachtete er eine Retention großer Blutmengen im Einzugsgebiet der Vena portae, verbunden mit einer starken Permeation von Plasma. Als Ausdruck der Hämokonzentration waren die Erythrocytenwerte bis zu einem Drittel über den Ausgangswert erhöht. Besonders interessant ist der Hinweis, daß dabei die Konzentration des Plasmaeiweisses während der gesamten Versuchsdauer konstant blieb.

Es ist nicht erwiesen, daß freigewordenes Histamin auch bei der Virushepatitis die einzige Ursache für die Hämokonzentration war, andererseits werden sicher auch beim Zerfall eines Pankreascarcinoms kleine Histaminmengen frei. Daher wurde bei der Erfassung des Krankengutes bei allen Ikterusfällen darauf geachtet, die Hämoglobin- und Erythrocytenwerte festzuhalten. Bei allen Gruppen waren die Werte allgemein eher zu niedrig als normal. Nun muß man zwar beim Vorliegen eines Carcinoms stets mit einer Anämie rechnen, im ganzen wird aber das Vorliegen einer Hämokonzentration doch sehr unwahrscheinlich.

Einflußmöglichkeiten auf die Synthese der Serumproteine

Eine Beeinflussung der Synthese ist hauptsächlich auf drei Wegen denkbar:

1. Durch direkte Einflüsse der gestörten Pankreasfunktion auf die Verdauung,
2. durch indirekte Beeinflussung der Verdauung als Folge gestörter Darmfunktionen,
3. durch direkte Beeinflussung der eigentlichen Synthese als Folge von Störungen der Syntheseorgane.

Zu 1. Direkte Einflüsse auf die Verdauung

Der Pankreassaft hat bekanntlich für die Verdauung des in den Darm gelangten Eiweisses eine entscheidende Bedeutung. Seine Proteasen haben die Aufgabe, zusammen mit Proteasen des Magens, die Eiweißkörper bis zu Polypeptiden aufzuspalten. Für eine störungsfreie Funktion ist dabei die Anwesenheit der Galle erforderlich, die dazu beiträgt, isolierende Fettschichten abzubauen. Die anfallenden Polypeptide werden durch die Endopeptidasen des Darmsaftes zu Aminosäuren und Oligopeptiden gespalten, die resorbiert werden können. Gelangen unverdaute Eiweißstoffe in den Dickdarm, so werden sie dort zum größten Teil bakteriell zersetzt, die Zersetzungsprodukte gelangen über die Pfortader in die Leber, werden dort durch Kopplung an Glukuron- oder Schwefelsäure entgiftet und in dieser Form durch die Niere ausgeschieden. Es sei aber daran erinnert, daß auch Polypeptide und wahrscheinlich auch intakte Serumproteinmoleküle resorbiert werden können.

In welchen Mengen werden nun P a n k r e a s p r o t e a s e n b e i m partiellen oder totalen V e r s c h l u ß d e s D u c t u s W i r s u n g i a n u s i n d a s D u o d e n u m abgegeben ?

BERGER und Mitarb.[10] fanden die Ausschüttung beim Pankreaskopfcarcinom regelmäßig r e d u z i e r t. Dafür sind im wesentlichen zwei Faktoren verantwortlich: a) der (früher oder später totale) Verschluß des Ausführganges und b) eine schwere Entdifferenzierung des Pankreasparenchyms.

Der V e r s c h l u ß d e s A u s f ü h r g a n g e s erfolgt beim Vorliegen eines Carcinoms selbstverständlich nur allmählich und kann durch zwei Mechanismen über einige Zeit kompensiert werden: Zum einen durch Steigerung des Sekretionsdruckes (THOMAS[84] beobachtet bei Hunden nach Unterbindung der Ausführgänge Drucksteigerungen bis zu 300 mm Wassersäule, WULSIN und SLITER[95] in analogen Versuchen Steigerungen von durchschnittlich 450 mm und maximal 925 mm Pankreassaft), zum anderen bestehen zwischen Ductus Wirsungianus und Ductus Santorini, der nach RIENHOFF und PICKRELL[75] allerdings bei 24 % aller Menschen obliteriert ist, feine Anastomosen.

Andererseits hat die Stenosierung als solche nach BECKER[9] nicht nur eine Behinderung der Sekretion, sondern auch den U n t e r g a n g v o n T e i l e n d e s P a n k r e a s p a r e n c h y m s zur Folge. (Jede abnorme Belastung des Pankreas zieht nach seinen Untersuchungen eine Entdifferenzierung des Parenchyms nach sich. Dieser Befund kann nicht verwundern, wenn man sich vor Augen hält, wie hoch die Parenchymzellen differenziert sind: in ihren Mitochondrien vermutet CLAUDE[21] beispielsweise 25 Enzymsysteme mit jeweils etwa 20 Enzymen, die ihrerseits wieder an etwa 20 Proteinträger gekoppelt sein sollen.)

Weit s c h w e r e r e S c h ä d e n bewirkt aber gegebenenfalls das C a r c i n o m als solches. DOERR[26] berichtet, daß derartige Bauchspeicheldrüsen histologisch oft nicht mehr zu erkennen seien!

Interessante Parallelen zum Ausmaß dieser Schädigungen bietet die Schwere der F e r m e n t e n t g l e i s u n g. Nach den Untersuchungen von FORELL und DOBOVICNIK[35] "normalisieren"

sich die Diastasewerte in Blut und Urin bei der akuten Pankreasnekrose erstaunlich rasch, ähnliche Beobachtungen machten sie auch nach Ligatur der Pankreasgänge. Dieses Phänomen wird im ersten Fall auf eine funktionelle Ruhigstellung des Organes zurückgeführt. Das heißt, daß die Fermententgleisung um so schwerer ist, je weniger das Pankreas bei derartig ernsten Erkrankungen in seiner Enzymsynthese beeinträchtigt ist. Insgesamt betrachtet, bietet also die Beobachtung der Fermententgleisung keinen zuverlässigen Anhalt für die Stärke der Fermentsynthese und -abgabe ins Duodenum. Sicher werden diese aber mit Fortschreiten des Leidens rapid abnehmen.

Eine Hyperfermentie durch sekretorische Aktivität eines Pankreascarcinoms dürfte eine extreme Ausnahme sein. Wenngleich nach HAFTER[41] 90 % aller betreffenden Blastome Adenocarcinome sind, sind die Tumorzellen doch wohl nur in seltenen Fällen in der Lage, derartig komplizierte Strukturen wie die der Verdauungsfermente nachzuahmen. Einige Fälle wurden allerdings beschrieben (RICHTERICH[74]).

Erinnert man sich noch einmal an die Untersuchungen von DENT[24], MURLIN[63], NASSET[64], HOTTINGER[46] u.a., so erscheint es durchaus nicht ausgeschlossen, daß bei einem Mangel an Pankreasfermenten entweder intakte Serumproteinmoleküle oder aber größere Bruchstücke derselben aus dem Darmlumen durch die Darmwand rückresorbiert werden. Dies um so leichter, als die Permeabilität der Darmwand überdies erhöht ist (als Folge der Dysproteinämie - vergl.WUHRMANN und WUNDERLY[94] -, des Ikterus - vergl. BAUMGÄRTEL[8] -, der p_H-Verschiebung und anderer Mechanismen).

Es ist anzunehmen, daß durch Resorption größerer Bruchstücke die Neusynthese der Serumproteine wesentlich erleichtert wird. Man halte sich noch einmal die Versuche von MADDEN und WHIPPLE[55] vor Augen: Die niedrigste Eiweißmenge (2,6 g) für die Bildung von 1 g Serumprotein ergab sich gerade bei der Verfütterung von Serumeiweiß!

Ob man sich allerdings den Anstieg der Serumeiweißkonzentration beim Verschluß des großen Pankreasganges durch diese Mechanismen zu erklären hat, kann nur experimentell erwiesen werden.

Zu 2. Einflüsse auf die Darmfunktionen

Leitet man Pankreassaft von Hunden durch Sondierung der Ausführgänge ab, so sinkt der p_H-Wert des Duodenalinhaltes infolge der mangelhaften Alkalisierung um etwa eine Einheit ab (THOMAS[34], LOEWY[54], HOERNER[43], PINCUS und Mitarb.[69]). Dadurch wird die normale Dünndarmflora zurückgedrängt; dies könnte beispielsweise zu einer verstärkten Resorption von Vitamin B_{12} führen, welches, wie erwähnt, einen stimulierenden Effekt auf die Synthese der Serumproteine ausübt (bekanntlich ist die bakterielle Zersetzung des Vitamins im Dünndarm einer der Grenzfaktoren für seine Resorption). Über quantitative Verhältnisse solcher oder ähnlicher Mechanismen besteht aber wenig Klarheit.

Ob auch Permeabilitätsänderungen der Darmwand die Synthese der Serumsproteine beeinflussen, läßt sich nicht übersehen.

Zu 3. Direkte Einflüsse auf die Syntheseorgane der Serumproteine

Nach den Untersuchungen von THOMAS[84] und BREMER[15] entstehen Ductus Wirsungianus und Ductus choledochus durch Abfaltung aus einem gemeinsamen Urgang. RIENHOFF und PICKRELL[75] wiesen nach, daß die beiden Gänge bei 250 Sektionen nur in 73 Fällen kein gemeinsames Endstück hatten (wohl aber eine gemeinsame Mündung). Allein schon aus mechanischen Gründen kommt es daher 1. beim Pankreaskopfcarcinom oder Papillenverschluß über das Auftreten eines Verschlußikterus zu einer

gewissen Leberschädigung. Weitere auf die Leber wirkende Noxen stellen freiwerdende Toxine, ggf. Tumormetastasen und der Mangel an Methionin und Cholin aus dem Nahrungseiweiß dar (FISHER[32], DRAGSTEDT;[27,28] BEST;[13] WICK[90]).

Wie bereits ausgeführt, läßt aber insbesondere der Vergleich der Eiweißwerte der Patientengruppen mit Verschluß des Ductus Wirsungianus mit denen der Gruppe isolierter Verschlüsse des Ductus choledochus nur den Schluß zu, daß der T i t e r a n s t i e g bei den erstgenannten Patienten in allererster Linie auf eine sekretorische P a n k r e a s i n s u f f i z i e n z zurückzuführen ist. Zwar kommen auch bei schwersten Leberparenchymschäden nach WUHRMANN und MÄRKI[93] Hyperproteinämien vor, doch spielen diese Faktoren bei dem vorliegenden Krankengut praktisch keine Rolle, wenn man bedenkt, daß in solchen Fällen der Anteil der Gammaglobuline am Gesamteiweiß regelmäßig mindestens 35 - 38 % betragen und stets von einer ausgeprägten Monocytose begleitet werden soll.

Es ergibt sich nun 2. die Frage, ob die sekretorische Pankreasinsuffizienz sich in größerem Umfang auf e x t r a h e p a t i s c h e S y n t h e s e o r g a n e d e r S e r u m p r o t e i n e auswirkt. In diesem Fall müßte sich aber eine ausgeprägte Hypergammaglobulinämie zeigen. Wenn auch speziell beim Pankreascarcinom sehr hohe CRP-Titer beschrieben wurden (nach HEDLUND [42] bis zu 33 mg%), so ist der Anstieg der Serumproteine bei dem hier zu besprechenden Krankengut auf diesem Weg k a u m z u e r k l ä r e n.

Einflußmöglichkeiten auf den Abbau der Serumproteine

Ein Anstieg der Serumproteinkonzentration läßt sich prinzipiell auch durch verzögerten Abbau der Proteine denken. Die Möglichkeit eines verzögerten Abbaues im Dünndarm durch den Mangel an Pankreasfermenten wurde bereits diskutiert. Weitere Ansatzpunkte für eine derartige Erklärung bieten

1. Veränderungen im Serum, vor allem als Folgeerscheinung des Ikterus und der Fermententgleisung,
2. Funktionsstörungen der Darmwand oder
3. der Leber,
4. ein verminderter Verbrauch von Eiweißkörpern in Organen mit hohem Eiweißverbrauch, insbesondere im Pankreas.

Zu 1. Serumveränderungen

Beim gleichzeitigen Verschluß des Ductus Wirsungianus und des Ductus choledochus treten eine Reihe von Substanzen in die Blutbahn über. Mengenmässig spielen dabei nur Gallenfarbstoffe und die Eiweißkörper des Pankreassaftes eine Rolle. Es wäre denkbar, daß diese Stoffe durch mechanische oder chemische Permeabilitätsänderungen oder durch Komplexbildung mit den Serumproteinen zu einer R e t e n t i o n d e r E i w e i ß m o l e k ü l e i n d e r B l u t b a h n führen.

Bilirubin und Urobilin werden nach den Untersuchungen von WESTPHAL und GEDIGK[87] an Albumin gebunden, und zwar bindet ein Molekül Albumin, wie WHIT[89] zeigen konnte, maximal 25 - 50 Moleküle Bilirubin (dieser Wert wird allerdings in vivo niemals erreicht). Bei maximaler Absättigung mit Bilirubin (Molekulargewicht 500) hätte der Albumin-Bilirubin-Komplex ein Molekulargewicht von 94 000 (69 000 + 25 000). Die meisten Globuline haben ein Molekulargewicht von annähernd 160 000 und haben außerdem eine viel plumpere Form. Betrachtet man außerdem die Albuminwerte bei den vorliegenden Patientengruppen, so geht daraus hervor, daß von einer A l b u m i n r e t e n t i o n k e i n e R e d e sein kann.

Auch die Fermententgleisung kann nicht in diesem Sinne wirksam sein. Ihr Auftreten wurde in den vorliegenden Fällen relativ selten beobachtet, und dabei zeigten sich keine signifikanten Parallelen zwischen Diastase- und Serumeiweißwerten.

Zu 2. Funktionsstörungen der Darmwand

Für Einflüsse des Pankreas auf die Darmwand, die sich möglicherweise auf den Übertritt der Serumproteine in das Darmlumen auswirken, gibt es zwei interessante Hinweise:

Wie bereits erwähnt, konnten JARNUM und Mitarb.[47] zeigen, daß der Übertritt der Serumproteine zum weitaus überwiegenden Teil während der Verdauungsphase erfolgt. Dieses Phänomen kann bis heute nicht erklärt werden. Bei ihren Versuchen instillierten sie $MgSO_4$, das bekanntlich sowohl die Funktion des Darmes, als auch die der Gallenblase und des Pankreas stimuliert.

NOTHMANN und WENDT[67] beobachteten bei Hunden nach Pankreatektomie eine sehr starke Entleerungsbeschleunigung des Magens und Dünndarms bei Fett- und Eiweißverdauung, ein Effekt, der bei der blossen Ligatur der Pankreasausführgänge ausblieb und daher am ehesten an nervöse oder humorale Faktoren denken lasse. Ihre Beobachtungen erstreckten sich bei den meisten Tieren über einen Zeitraum von etwa 4 Wochen nach dem Eingriff.

Ob ein Verschluß des Ductus Wirsungianus sich in diesem Sinne auf die Exsudation von Serumproteinen ins Darmlumen auswirkt, kann man vorläufig allerdings nicht beurteilen.

Zu 3. Funktionsstörungen der Leber

Probleme, die mit dem Abbau der Serumproteine in der Leber zusammenhängen, wurden bereits diskutiert.

Zu 4. Eiweißverbrauch des Pankreas

Nach ihrem Entstehungsort kann man im Pankreassekret zwei Gruppen von Eiweißstoffen unterscheiden: Fermenteiweißkörper, die im eigentlichen Parenchym gebildet werden, und Glukoproteide aus den Epithelien der großen Ausführgänge, die allerdings nur einen kleinen Prozentsatz ausmachen (vergl. DOERR[26]).

Wie groß ist nun die Menge des täglich vom Pankreas abgegebenen Eiweisses? Aus welchem Substrat wird es aufgebaut ? Welche Konsequenzen ergeben sich für die Serumproteine, wenn der ständige Aderlaß an diesem Substrat durch mangelhafte Funktion des Pankreasparenchyms eingeschränkt wird ?

Die Angaben über M e n g e u n d P r o t e i n g e h a l t d e s v o m P a n k r e a s t ä g l i c h a b g e g e b e n e n S e k r e t e s gehen weit auseinander. Das beruht erstens darauf, daß U n t e r s u c h u n g e n im allgemeinen nur unter u n p h y s i o l o g i s c h e n Verhältnissen möglich sind, und daß weiter, wie später gezeigt werden wird, die Werte auch unter physiologischen Bedingungen stark s c h w a n k e n können.

Fast alle Untersuchungen wurden entweder am Sekret oder Parenchym des Hundes oder am Sekret, das aus Fisteln von Patienten stammte, vorgenommen. Seit geraumer Zeit werden sie auch mit einer dreiläufigen Duodenalsonde durchgeführt, die BARTELHEIMER und Mitarb.[7] angegeben haben. Diese Sonde gestattet es, das Duodenum ober- und unterhalb der Papilla Vateri mittels aufblasbarer Ballons abzudichten. Alle drei Untersuchungstechniken können aber nicht befriedigen. Es ist selbstverständlich, daß sich die Ergebnisse, die im Tierversuch gewonnen werden, nicht einfach auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen lassen. Wie stark unphysiologische Faktoren die Sekretion beim Vorliegen einer Pankreasfistel oder beim Absaugen des Sekretes beeinflussen, zeigt allein schon die Beobachtung von ANNIS und HALLENBECK[3], wonach die Sekretion bei Hunden mit Thomasscher Fistel nach Reinstillation des Fistelsekretes oder Instillation von Natriumbikarbonat in das Duodenum ungefähr um 50 % zurückgeht. Sekret, das aus dem Duodenum abgesaugt wird, enthält weiterhin auch Gallen- und Darmsaft, außerdem setzt allein schon die Sonde weitere unphysiologische Reize.

Man darf bei der Beurteilung von Pankreassekretproben auch nicht übersehen, daß weder Sekretin-, noch Pankreozymingaben, noch Vagusreiz oder sonstige Manipulationen, sondern die S u m m e a l l e r d i e s e r R e i z e, das heißt d i e n o r m a l e V e r d a u u n g, der s t ä r k s t e S e k r e t i o n s r e i z für das Pankreas ist (vergl. HAFTER[41], POPPER[70]).

Unter diesen Aspekten scheint es so, als sei das Ausmaß der Proteinsynthese im Pankreas früher stark unterschätzt worden.

Bereits 1909 berichteten BABKIN und Mitarb.[5], daß die Pankreasparenchymzellen bei einem hungernden Hund prall mit Sekretgranula gefüllt seien. HOKIN[44] zeigte, daß bei Hunden, die 24 Stunden gehungert hatten, 40 - 50 % des gesamten Stickstoffes des Pankreas in den Sekretgranula lokalisiert waren und kleidete diesen Befund in die anschaulichen Worte, daß die Acinusepithelien in 24 Stunden ihr eigenes Gewicht an Eiweißkörpern produzierten. Über noch stärkere Syntheseleistungen berichtet CASPERSSON[18] beim Kaninchen. BABKIN[4] berechnete die Menge des täglich produzierten Pankreassekretes beim Hund auf 17 - 22 ml pro kg Körpergewicht. Nach Vagusdurchschneidung erhielt er ein Sekret, welches 6,012 % organische Stoffe enthielt, nach Sekretingabe ging dieser Prozentsatz auf 2,94 g% zurück. Er glaubte, daß die Verhältnisse beim Menschen ähnlich seien.

CRIDER und THOMAS[22] geben den Proteingehalt beim Hund mit 0,1 - 10 g% an, beim Menschen soll er im Durchschnitt etwa gleich groß sein, ohne allerdings derartig großen Schwankungen zu unterliegen.

Die Angaben über M e n g e u n d P r o t e i n g e h a l t d e s m e n s c h l i c h e n P a n k r e a s s a f t e s gehen, wie erwähnt, weit auseinander.

WOHLGEMUTH[92] konnte aus einer Pankreasfistel zeitweise über einen Liter Sekret pro Tag ableiten; dieses enthielt 0,0932 g% "koagulables Eiweiß". MILLER und WIPER[60] ermittelten im Sekret einer Pankreasfistel, durch welche der Patient bis zu 2400 ml Flüssigkeit pro Tag verlor, einen Eiweißgehalt von 0,19 - 0,36 g%.

KAHN und KLEIN[50] wiesen im Sekret einer Pankreasfistel 1,0 g% fester organischer Stoffe nach.

SUNDERMANN und BOERNER[83] gewannen aus einer Fistel ein Sekret, welches 1,2 g% Eiweiß enthielt.

ELMSLIE und Mitarb.[30] drainierten bei 8 Patienten nach Sphincterotomie die Pankreasausführgänge; bei einem der Patienten konnten sie bis zu 3300 ml Pankreassaft pro Tag ableiten; bei einem anderen mit chronischer Pankreatitis alkoholischer Genese in 16 Stunden 750 - 1000 ml Sekret, welches einen Proteingehalt von 0,32 - 0,8 g% hatte.

SNYDER und LIUM[81] beobachteten bei einem Patienten mit Pankreasfistel, die nach Pankreasresektion wegen eines Carcinoms entstanden war, in 24 Stunden des Abfluß von 1186 ml Sekret, dessen spezifisches Gewicht 1,012 - 1,019 g% betrug.

BARTELHEIMER und Mitarb.[7] ermittelten im Sekret, das sie durch die dreiläufige Sonde nach Ätherreiz gewonnen hatten, bei drei Oberbauchgesunden einen Proteingehalt von 0,48 - 0,53 g%, bei einem Patienten mit Pankreaskopfcarcinom einen Gehalt von 0,95 g%.

DALY und MIRSKY[23] schätzen, daß das Pankreas täglich 1 000 - 2 000 ml Sekret mit einem Proteingehalt von 1 - 2 % produziert.

TRIA und FABRIANI[85] geben als spezifisches Gewicht des Pankreassaftes 1,088 g/ml an, MÜLLER und SEIFFERT[61] immerhin von 1,007 - 1,040 g/ml.

BECKER[9] glaubt, aus diesen und weiteren Untersuchungen schliessen zu dürfen, daß unter physiologischen Bedingungen täglich etwa 1500 ml Sekret (DREILING[29]: 1500 - 4000 ml!) mit einem Eiweißgehalt von 1 - 6 g% gebildet werden, das heißt, daß das Pankreas täglich 15 - 90 g Eiweiß abgibt! Zu ähnlichen Ergebnissen kommen CRIDER und THOMAS[22], K. LANG[52] und andere Untersucher.

Aus welchem Substrat werden diese außerordentlich großen Eiweißmengen aufgebaut?

WOHLGEMUTH[92] glaubte seinerzeit, im Pankreassekret "Albumin" und "Globulin" abtrennen zu können (diese Bezeichnung ist wohlweislich nicht identisch mit dem Ausdruck Serum-Albumin bzw. -Globulin!).

GABL und EGGER[36] gelang es, im Mundspeichel einzelne Serumproteinfraktionen (Albumin und $Beta_1$-Globulin), bei Plasmocytompatienten auch die für diese Krankheit typischen Paraproteine elektrophoretisch nachzuweisen.

MUNRO und THOMAS[62] fanden bei der Elektrophorese des Pankreassaftes 4 Eiweißfraktionen, die ähnliche Wanderungsgeschwindigkeiten wie Serumproteine hatten. Wegen einiger physikalischer Unterschiede glauben sie aber nicht, daß es sich bei diesen Fraktionen um echte Serumproteine handelte.

RUMORE und Mitarb.[76] injizierten einem Patienten mit Pankreasfistel Albumin, das mit J^{131} radioaktiv markiert worden war. Zwar konnte daraufhin im Sekret der Fistel eine geringe Strahlung nachgewiesen werden, doch ging diese fast ausschließlich von freien Jodidjonen aus.

JUNQUEIRA und Mitarb.[49] wiesen nach, daß die Gewebsschranken der Bauchspeicheldrüse von Ratten für Serumproteine undurchdringbar sind; dagegen führte die intravenöse Injektion von radioaktivem Glyzin zu beträchtlicher Radioaktivität des Pankreassaftes.

RICHTERICH[74] beobachtete, daß die Zufuhr von Aminosäuren die Fermentproduktion im Pankreas stark anregt. Ähnliche Beobachtungen machten FORELL[34], ELMSLIE und Mitarb.[30].

Nach diesen Befunden scheint festzustehen, daß die Serumproteine bei der Synthese der Fermenteiweißkörper des Pankreas allenfalls als Überträger einzelner Bausteine eine Rolle spielen können und daß den f r e i e n A m i n o s ä u r e n e i n e e n t s c h e i d e n d e B e d e u t u n g zukommt. Die letztere Vermutung wird eindrucksvoll bestätigt durch die Ergebnisse der Pankreasszintigraphie. Andere Nachschubwege für die Bausteine der Pankreasfermente als Blut- und Lymphstrom kommen logischerweise nicht in Betracht. Inwieweit andere Eiweißkörper aus diesen Flüssigkeiten zum Aufbau von Pankreasfermenten herangezogen werden, ist völlig unklar.

Die V e r m u t u n g liegt nahe, daß bei F o r t f a l l e i n e s d e r a r t i g g r o ß e n V e r b r a u c h e s a n A m i n o s ä u r e n d i e S y n t h e s e a n d e r e r P r o t e i n k ö r p e r , also a u c h d e r S e r u m p r o t e i n e , e n t s p r e c h e n d g e s t e i g e r t wird. So liesse es sich auch zwanglos erklären, weshalb die Zunahme der Serumproteine bei der sekretorischen Pankreasinsuffizienz, verglichen mit den Werten beim "benignen" Verschluß der extrapankreatischen Gallenwege, auf die einzelnen Eiweißfraktionen gleichmässig verteilt ist.

Klinische Bedeutung

Welchen Wert hat das geschilderte Verhalten der Serumproteine für die Klinik ?

Sicherlich ist der differentialdiagnostische Wert nicht allzu groß. Erstens liegt der Anstieg der Serumproteine in den meisten Fällen eben doch noch im oberen Bereich der Norm, zweitens erlaubt ein solcher Anstieg allein keine Unterscheidung, durch welche Krankheit die sekretorische Pankreasinsuffizienz ausgelöst ist.

Dagegen kommt diesen Veränderungen speziell beim Pankreaskopfcarcinom große prognostische Bedeutung zu, da man damit rechnen muß, daß die Lebenserwartung der Patienten vom Beginn des Titeranstiegs an nur noch etwa 12 und von dem des Abfalles an nur noch etwa 5 Wochen beträgt.

Zusammenfassung

In den vorliegenden Untersuchungen wurden 42 Fälle von Pankreaskopfcarcinomen nach strengen statistischen Regeln ausgewertet. Dabei konnte ein charakteristischer Anstieg der Serumproteinkonzentration beobachtet werden, der sich etwa 12 Wochen vor dem voraussichtlichen Tod oder aber kurz vor der Operation abzuzeichnen beginnt und etwa 5 Wochen ante mortem in eine rapid zunehmende Hypoproteinämie umschlägt.

In 41 Fällen betrug der Titeranstieg durchschnittlich 0,8 g%; im Fall Nr. 42 wurde der Eiweißwert mit 9,1 g% bestimmt.

Im Fall I, der nicht mit ausgewertet wurde, da weder die Operation noch die Autopsie gestattet worden waren, betrug die Proteinkonzentration 9,4 g%.

Für diesen Proteinzuwachs können weder Bluteindickung noch Mehrproduktion von Gammaglobulinen verantwortlich gemacht werden. Auch durch therapeutische Maßnahmen läßt er sich nicht erklären.

Ähnliche Verhältnisse zeigten sich auch bei der Auswertung von 6 Carcinomen (höchster Serumproteintiter: 10,6 g%) und 18 Steinverschlüssen der Papilla Vateri (durchschnittlicher Anstieg: 1,16 g%, höchster Titer: 9,2 und 9,3 g%), nicht dagegen bei einer Gruppe von "benignen", d.h. nicht carcinombedingten Verschlüssen der extrapankreatischen Gallenwege (Durchschnittswert 0,05 g% über dem Normalwert). Die Verteilung auf die einzelnen Fraktionen bei der elektrophoretischen Auftrennung war bei allen bisher angeführten Patientengruppen praktisch gleich. Außer mit dem Zeitpunkt der Eiweißbestimmung fanden sich keine Zusammenhänge mit sonstigen klinischen Daten.

Bei der Überprüfung der Serumeiweißkonzentration von zwei weiteren Gruppen von Carcinomen des Bauchraumes - 13 Patienten mit extrapankreatisch gelegenen Gallenwegscarcinomen und 37 mit Coloncarcinomen - ergaben sich keinerlei Parallelen zu den Werten beim Pankreaskopf- und Papillencarcinom.

Diese Befunde werden so gedeutet, daß der Anstieg der Serumproteinkonzentration auf eine u n s p e z i f i s c h e S e k r e t i o n s i n s u f f i z i e n z d e s P a n k r e a s z u r ü c k z u f ü h r e n ist.

Für eine Deutung dieses Phänomens bieten sich in erster Linie folgende T h e o r i e n an:

1. Mangelhafter Abbau der Serumproteine im Darmlumen durch einen Mangel an Pankreasfermenten führt möglicherweise zu einer Rückresorption intakter Serumproteinmoleküle oder größerer Bruchstücke, wodurch die Neusynthese dieser Moleküle wesentlich erleichtert wird.

2. Mangelhafte Alkalisierung des Speisebreies könnte zu einer geringeren bakteriellen Zersetzung von Vitamin B_{12} führen und somit die Proteinsynthese stimulieren.

3. Das Pankreas ist an der Steuerung gewisser Darmfunktionen direkt beteiligt. Störungen im Bereich des Pankreaskopfes oder der Papilla Vateri könnten zu einer verminderten Exsudation von Serumproteinen ins Darmlumen führen.

4. Durch mangelhafte Sekretbereitung im Pankreas werden dem Organismus geringere Mengen an Aminosäuren entzogen, wodurch die Proteinsynthese erheblich gesteigert werden könnte.

Klinisch sind die vorliegenden Untersuchungen vor allem im Hinblick auf die Prognose beim Pankreaskopf- und Papillencarcinom von Bedeutung.

A N H A N G I :

TABELLARISCHE ÜBERSICHT ÜBER DAS KRANKENGUT

Tabelle 1

Abnahme des Serumgesamteiweisses mit Fortschreiten des Alters

	Nöcker	
Alter	Zahl der Untersuchungen	durchschnittl. Serumeiweißwert
20-30	77	7,21 g%
30-40	43	7,27 g%
40-70	60	7,12 g%
über 70	20	6,61 g%

	Förg	
Alter	Zahl der Untersuchungen	durchschnittl. Serumeiweißwert
20-30	200	7,10 g%
30-40	200	6,92 g%
40-50	200	6,80 g%
50-60	200	6,64 g%
60-70	200	6,57 g%
70-80	200	6,43 g%
80-90	200	6,31 g%

(W= Wochen, T= Tage, a. = ante, p= post, m= mortem, op= operationem)

Laufende Nummer	Alter	Geschlecht	Beruf	Todesursache	Tumorgröße	Metastasen	Serumbilirubin in mg %	Alkalische Phosphatase in KAE bzw. JE (*) im Serum	SGOT (Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase) in Wroblewski-E.	SGPT (Serum-Glutamat-Pyravat Transaminase) in Wroblewski-E.	Serumeisen in Gamma %
1	41	♂	Inspektor	Urämie		nicht erkennb.	80,0	43,7	102	91	358
2	47	♂		———	Faust	Leber(vereinz.) Peritoneum	20,1	52,0			
3	48	♀	Bahnangest.	———	Faust						
4	50	♀	Angestellte	———		Ln	45,7	63,1	208	189	121
5	51	♀	Hausfrau	Kachexie		Leber(vereinz.) Peritoneum	27,5				
6	51	♀	Hausfrau		Hühnerei	Leber(vereinz.) Peritoneum Ln.	>1,5		104	104	
7	52	♀	Hausfrau	———	Faust	nicht erkennb.	13,8	24,5	298	460	187
8	52	♀		———	Hühnerei	Leber(vereinz.) Colon Ln.	18,5				
9	57	♂	Triebwagen-führer	———	Apfel	Gallenblase	26,5	42,5	64	83	
10	57	♂	Elektro-monteur	Kreislauf-versagen	Kastanie	Ln.	20,0	24,0	49	57	136
11	58	♀	Parkett-legerin				9,2	55,2	189	151	139
12	58	♂			Kastanie		18,8	16,5			
13	61	♂	Postsekre-tär	Kachexie		Leber(vereinz.) Ln.	18,0	28,0	113	189	109
14	62	♂		Kreislauf-versagen	Faust	Leber(vereinz.) Netz.Ln.	29,3	10,1			
15	62	♀	Kranken-schwester	———	Hühnerei		24,5	27,0	366	287	
16	62	♂	Bäcker	———	Faust		13,1	29,2	227	227	98

PANKREASKOPFCARCINOME

Tabelle 2

Serumkupfer in Gamma %	Serumharnstoff in mg %	Serumdiastase in Wohlgemuth-E.	Urindiastase in Wohlgemuth-E.	Blutzucker in mg %	Ernährungszustand	Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit	Erythrocyten in Millionen / mm^3 Blut	Hämoglobin in % der Norm	Monocyten im Diff.-Blutbild	Serumgesamteiweiß in g %	Zeitpunkt der Bestimmung des Serumeiweißes	Albumine in %	α 1 - Globuline in %	α 2 - Globuline in %	β - Globuline in %	γ - Globuline in %
172	36		16		gut	40/50	4,45	90	0	6,4	6 W. a.m.	52	6	13	19	10
		256			Kachekt.	65/100				8,37	4 W. a.op.	46	6,5	10	16	21,5
	16						4,49	93	1	6,3	3 W. a.op.	41	10	15	15	19
242					gut	124/140	4,20			7,62	12 T. a.op.	42	8	14	19	17
			512		Kachekt.	74/104		81		6,46	7 W. a.m.	52	10	12	12	15
						20/63	3,13	66	3	6,7	32 T. a.m.	59	8	10	10	13
166	32				gut	62/102	3,96			8,0	2 W. a.op.	50	4	10	20	16
		64	64		reduz.	39/74				7,43	3 T. a.op.	42,5	8,5	11,5	15,5	22
236	24	64	256		reduz.	65/100	4,61	96	2	7,14	2 W. a.op.	45	?	13	?	23
164	64		16		reduz.		4,65	77	2	7,2	5 W. a.m.					
193	12				reduz.	142/148	3,89	61		7,4	5 T. a.m.	44	7	14	17	18
					reduz.			77		7,2	3 W. a.m.	51	5,5	12	14	17,5
163			16	165	Kachekt.	30/50	3,61		5	6,4	5 W. a.m.					
			64			133/146		74		8,0	6 W. a.m.	32	6	11,5	18	32,5
	45		32		reduz.	25/70	4,07	86	3	7,0	1 T. a.op.					
	64		32			60/108	4,21			7,0	1 W. a.op.	42	6	14	23	15

(W = Wochen, T = Tage, a. = ante, p = post, m = mortem, op = operationem)

Laufende Nummer	Alter	Geschlecht	Beruf	Todesursache	Tumorgröße	Metastasen	Serumbilirubin in mg %	Alkalische Phosphatase in KAE bzw. JE (*) im Serum	SGOT (Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase) in Wroblewski-E.	SGPT (Serum-Glutamat-Pyravat Transaminase) in Wroblewski-E.	Serumeisen in Gamma %
17	62	♀									
18	63	♀	Zeitungs-trägerin		Mandarine	nicht erkennb.	21,8	17,6	151	110	113
19	64	♂	Elektro-kaufmann	———		Leber(vereinz.) Ln.	20,8		260	312	
20	64	♂	Bauarbei-ter	———	Faust	Mesenterium Ln.	15,5	17,7	189	170	93
21	65	♂		———		nicht erkennb.	9,2	16,7	102	181	143
22	65	♂	Schreiner	———	Faust	Mesenterium Ln.	15,5	17,7	189	170	93
23	65	♂	Düsenmecha-niker	———			23,6	43,5	124	173	121
24	66	♂		Apoplex		Peritoneum, Ln.	1,65				
25	66	♂	Bürobote	Kreislauf-versagen	Faust	Mesenterium Lunge	4,3	7,1			118
26	67	♀		Kachexie	Faust	Leber(vereinz.) Ln.	22,5	8,8			
27	68	♀		Kachexie	Entenei	nicht erkennb.	15,9	15,3			
28	68	♂	Wäschereibes.	Urämie	Apfel	nicht erkennb.	42,5	21,8	189	189	100
29	69	♀	Hausfrau	Kreislauf-versagen		Leber(vereinz.) Ln.	35,1	21,9	94	151	
30	69	♂	Bürovor-steher	Lungenembo-lie	Hühnerei	Leber(vereinz.) Peritoneum	7,5	19,7	72	76	
31	70	♀	Fürsorgerin	Urämie	Pflaume		21,6	24,0	106	193	63
32	71	♂	Gärtner	Kreislauf-versagen	Apfel	nicht erkennb.	25,8	112*	45	30	
33	71	♀	Rentnerin	Kreislauf-versagen	Faust	nicht erkennb.	23,1	264*	139	155	155

PANKREASKOPFCARCINOME Fortsetzung - Tabelle 2

Serumkupfer in Gamma %	Serumharnstoff in mg %	Serumdiastase in Wohlgemuth-E.	Urindiastase in Wohlgemuth-E.	Blutzucker in mg %	Ernährungszustand	Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit	Erythrocyten in Millionen / mm^3 Blut	Hämoglobin in % der Norm	Monocyten im Diff.-Blutbild	Serumgesamteiweiß in g %	Zeitpunkt der Bestimmung des Serumeiweißes	Albumine in %	α 1 - Globuline in %	α 2 - Globuline in %	β - Globuline in %	γ - Globuline in %
								72		7,1	4 W. a.m.	36	6,5	14	18	25,5
				265		50/70	3,78	78	10	7,0	1 W. a.m.	47	7	14	18	14
	40		8	105	gut	52/82	3,68	74	4	7,6	8 T. a.op.					
73				250	Kachekt.	49/79	3,65	76	5	8,1	1 T. a.op.	41	5	9	17	28
173	46	8	16	140		29/39		77	5	8,5	6 T. a.op.	?	?	?	17	?
73				250	Kachekt.	39/69	3,68	77	5	7,0	4 W. a.op.	41	7	15	20	17
186	44		8		reduz.	38/70	3,72			7,5	11 T. a.op.	44	5	13	16	22
										6,97	1 T. a.m.					
161	70	8	16		Kachekt.	11/19	4,41	80	0	7,2	4 W. a.m.	50	6	13	19	10
					Kachekt.	19/40		78		8,29	5 W. a.m.	34,5	6	9	9,5	41
					Kachekt.	78/112		79		6,85	7 W. a.m.	41,5	6	10	15,5	27
254	< 45		16	218	reduz.	113/132	3,30	66	3	7,0	3 W. a.m.	39	8	14	24	15
	40	8	16	205	reduz.	65/105	4,12		2	7,6	5 W. a.m.					
	36				reduz.	25/46	4,82			7,2	13 T. a.m.	37	9	9	18	27
204	32			350	gut	146/156	4,35		3	7,2	8 W. a.m.	43	7	14	14	22
	52			120		85/110	4,08	89	1	7,8	18 T. a.m.	51	5	14	14	16
201	94	8	16	176	Kachekt.	9/21	4,44		11	7,6	9 W. a.m.	56	5	10	16	13

(W = Wochen, T = Tage, a. = ante, p = post, m = mortem, - op = operationem)

Laufende Nummer	Alter	Geschlecht	Beruf	Todesursache	Tumorgröße	Metastasen	Serumbilirubin in mg %	Alkalische Phosphatase in KAE bzw. JE (*) im Serum	SGOT (Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase) in Wroblewski-E.	SGPT (Serum-Glutamat-Pyravat Transaminase) in Wroblewski-E.	Serumeisen in Gamma %
34	72	♀	Hausfrau	Kreislauf-versagen		Leber(vereinz.) Gallenblase, Ln.	23,5	30,0			
35	72	♀	Hausfrau	——			2,05	39,1	104	115	80
36	73	♂		Kreislauf-versagen	Hühnerei	Leber(vereinz.)	11,3	9,2			
37	75	♂	Schlosser	Kachexie	Apfel	Leber(vereinz.) Ln. Gallenblase, Colon	22,8	41	78	62	65
38	75	♂	Angestellter	Kachexie	Entenei	Gallenblase	31,4	25,2	129	181	449
39	75	♀	Hausfrau	Urämie	Pflaume	nicht erkennb.	9,9	55,2	189	151	59
40	75	♂	Rentner	Kreislauf-versagen	Mandarine	nicht erkennb.	17,4	297*	170	170	200
41	81	♀	Hausfrau	——	Pflaume	nicht erkennb.	16,3	280*	101	34	66
42	72	♀	Angestellte	——	Mandarine		17,9	14,2	140	261	
I	70	♀	Erzieherin	Kreislauf-versagen			27,0	3,1			

PANKREASKOPFCARCINOME Fortsetzung - Tabelle 2

Serumkupfer in Gamma %	Serumhamatoff in mg %	Serumdiastase in Wohlgemuth-E.	Urindiastase in Wohlgemuth-E.	Blutzucker in mg %	Ernährungszustand	Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit	Erythrocyten in Millionen / mm^3 Blut	Hämoglobin in % der Norm	Monocyten im Diff.-Blutbild	Serumgesamteiweiß in g %	Zeitpunkt der Bestimmung des Serumeiweißes	Albumine in %	α 1 – Globuline in %	α 2 – Globuline in %	β – Globuline in %	γ – Globuline in %
	44		256		reduz.	53/78	4,28	88	6	7,1	8 W. a.m.	45	8	15	17	15
211					gut			76		7,9	3 W. a.op.	50	4,5	12,5	14,5	18,5
			16					80		7,05	10 W. a.m.	42	7,5	9,5	16,5	24,5
165	10	64	128		Kachekt.	48/70	3,85	77	10	7,3	4 W. a.m.	33	7	11	15	34
110			16		reduz.	22/48	4,41	92	0	7,6	11 T. a.op.	50	6	14	14	16
249					reduz.	142/148	2,89	66		7,2	4 W. a.m.	38	7,5	15,5	15	24
					Kachekt.	20/46	4,56	91	9	6,66	9 W. a.m.	51	5	11	14	18
144	80		178		reduz.	75/118	3,09		0	7,6	11 T. a.op.	50	6	14	14	16
					gut	70/106	3,68	77	5	9,1	3 W. a.op.	51	5	10	16	18
	40	8	32	165	gut		2,41	61		9,4	5 W. a.m.	36	8	14	15	27

(W = Wochen, T = Tage, a. = ante, p = post, m = mortem, op = operationem)

Laufende Nummer	Alter	Geschlecht	Beruf	Todesursache	Tumorgröße	Metastasen	Serumbilirubin in mg %	Alkalische Phosphatase in KAE bzw. JE (*) im Serum	SGOT (Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase) in Wroblewski-E.	SGPT (Serum-Glutamat-Pyravat Transaminase) in Wroblewski-E.	Serumeisen in Gamma %
a	54	♂		Kachexie	Faust	Leber(vereinz.) Ln.	13,8				
b	63	♂		Kachexie	"groß"	Leber(vereinz.) Peritoneum, Ln.	8,3				
c	69	♂	Straßenbahn-führer	Kreislauf-versagen		Leber(vereinz.) Peritoneum, Ln.	18,4	32,1	76	76	98
d	73	♀	Hausfrau	Urämie	Faust	Leber(vereinz.) Ln.	45,0	33,2	454	680	
e	74	♀	Abteilungs-leiterin	Kreislauf-versagen		Leber(multi-pel), Ln.	21,7	57,8	132	170	66
f	75	♂	Straßenbahn-führer	Kreislauf-versagen	Mandarine	Leber(vereinz.) Lunge, Ln.	13,2	32,1	123	134	98
g	83	♂	Elektro-meister	Kachexie		Leber(vereinz.)		20,5	49	26	44
h	83	♀	Hausfrau	Kreislauf-versagen	Pflaume	Magen, Ln.	4,09	44,2	75,6	75,6	

PANKREASKOPFCARCINOME

Fortsetzung- Tabelle 2

Serumkupfer in Gamma %	Serumhamatoff in mg %	Serumdiastase in Wohlgemuth-E.	Urindiastase in Wohlgemuth-E.	Blutzucker in mg %	Ernährungszustand	Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit	Erythrocyten in Millionen / mm^3 Blut	Hämoglobin in % der Norm	Monocyten im Diff.-Blutbild	Serumgesamteiweiß in g %	Zeitpunkt der Bestimmung des Serumeiweißes	Albumine in %	α 1 – Globuline in %	α 2 – Globuline in %	β – Globuline in %	γ – Globuline in %
					Kachekt.			77		7,39	17 W. a.m.	46	7,5	13,5	19	20
					Kachekt.		7,65			6,09	17 W. a.m.	48	8	11,5	15,5	17
218					Kachekt.	47/65			5	6,6	3 W. a.m.	41	6	14	16	22
		32			gut	42/63	3,78	87	4	6,0	3 W. a.m.	42	17	4	16	21
129	<45	64	64	131	reduz.	71/104	3,76	84	5	6,5	4 W. a.m.	41,5	5,5	13	11,5	12,5
220	20		8		Kachekt.	62/86	4,17	81	0	6,5	12 W. a.m.	41	6	14	16	23
198		64	256		Kachekt.					6,5	4 W. a.m.	41	4	10	15	30
98	10		8	125	reduz.	17/88	4,23	82,5	0	6,8	13 T. a.m.					

Tabelle 1

Durchschnitt und Varianz bei P

(Formeln nach A

Krankheit	Zahl der Fälle = n	Summe der Eiweißwerte = Σx_i	$(\Sigma x_i)^2$	Σx_i^2	I j
Pankreaskopfcarcinom	41	299,33	89598,4489	2203,0831	
Benigne Papillenstenosen	18	140,33	19691,5089	1113,6369	
Benigne extrapankreatische Gallenwegsverschlüsse	20	133,34	17779,5556	895,1636	

= e 3

Rückschlußwahrscheinlichkeit 95 %

nderson[1] und Neurath[65])

Durchschnitt $= \frac{\sum x_i}{n}$	Varianz $s^2 = \frac{\sum x_i^2 - \frac{(\sum x_i)^2}{n}}{n-1}$	Standardabweichung $= s$	Vertrauensintervall $\delta = \pm t \cdot \sqrt{\frac{s^2}{n}}$	Vertrauensgrenze untere $\delta = \bar{x} - t \cdot \sqrt{\frac{s^2}{n}}$	Vertrauensgrenze obere $\delta = \bar{x} + t \cdot \sqrt{\frac{s^2}{n}}$
= 7,30	0,4413775	0,66436	0,209	7,09	7,51
7,79	1,1567176	1,07551	0,566	7,22	8,36
6,67	0,3255684	0,57058	0,267	6,40	6,94

Tabelle 4

Eiweißtiteränderungen bei Pankreaskopfcarcinomen

Beobachtung Nummer	Zeitpunkt der Messung	Eiweißwert	Differenz der Eiweißwerte bei 2. oder 3. Messung
1	6 W.a.m.	6,4	
	3 W.a.m.	5,4	- 1,0
	9 T.a.m.	5,3	- 0,1
2	4 W.a.op.	8,37	
	1 W.a.op.	8,0	- 0,3
6	32 T.a.m.	6,7	
	28 T.a.m.	5,8	- 0,9
	17 T.a.m.	5,6	- 0,2
9	2 W.a.op.	7,14	
	1 W.a.op.	5,9	- 1,2
19	8 W.a.op.	7,1	
	8 T.a.op.	7,6	+ 0,5
23	11 T.a.op.	7,5	
	5 T.a.op.	6,6	- 0,9
28	3 W.a.m.	7,0	
	1 W.a.m.	5,2	- 1,8
30	32 T.a.m.	6,9	
	13 T.a.m.	7,2	+ 0,3
31	8 W.a.m.	7,2	
	6 W.a.m.	6,1	- 1,1
32	7 W.a.m.	5,8	
	4 W.a.m.	6,7	+ 0,9
	6 T.a.m.	7,8	+ 1,1

Beobachtung Nummer	Zeitpunkt der Messung	Eiweißwert	Differenz der Eiweißwerte bei 2.oder 3. Messung
33	9 W.a.m. 7 W.a.m.	7,6 6,8	- 0,8
34	8 W.a.m. 7 W.a.m.	7,1 6,8	- 0,3
37	13 W.a.m. 4 W.a.m.	6,1 7,3	+ 1,2
38	18 T.a.m. 10 T.a.m.	6,9 6,2	- 0,7
40	11 W.a.m. 9 W.a.m.	6,3 6,66	+ 0,4
42	3 W.a.op. 1 W.a.op.	9,1 7,2	- 1,9
c	3 W.a.m. 11 T.a.m.	6,6 5,0	- 1,6
d	3 W.a.m. 5 T.a.m.	6,0 5,6	- 0,4
f	12 W.a.m. 13 T.a.m.	6,5 6,0	- 0,5

T a b e

Die Verteilung der Eiweißzu- bzw.

Merkmal		Zahl der Beobachtungen insgesamt	davon Eiweißabnahme	mit Eiweißzunahme	von den über 1 g%
Zahl der Beobachtungen	absolut	19	14	5	6
	%	100	73,7	26,3	31,6

11e 5

-abnahme bei Pankreaskopfcarcinomen

Fällen mit Eiweißabnahme entfallen auf		von den Fällen mit Eiweißzunahme entfallen auf		
von 0,9 - 0,5 g%	unter 0,5 g%	über 1 g%	von 0,9 - 0,5 g%	unter 0,5 g%
5	3	2	1	2
26,3	15,8	10,5	5,3	10,5

(W = Wochen, T = Tage, a. = ante, p = post, m = mortem, op = operationem)

Laufende Nummer	Alter	Geschlecht	Beruf	Todesursache	Tumorgröße	Metastasen	Serumbilirubin in mg %	Alkalische Phosphatase in KAE bzw. JE (*) im Serum	SGOT (Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase) in Wroblewski-E.	SGPT (Serum-Glutamat-Pyravat Transaminase) in Wroblewski-E.	Serumeisen in Gamma %	
1	60	♂	Portier				40,2	36,0	189	170		
2	61	♂		Lungenembolie	Haselnuß	nicht erkennb.	4,5	33,6	141	142		
3	66	♂	Geschäftsinhaber		"klein"		28,0	9,1	189	134	169	1
4	67	♀	Hausfrau				10,3	51,0	185	138		
5	75	♀	Hausfrau	Kreislaufversagen	Apfel	nicht erkennb.	[illegible],1		64			
6	78	♀	Hausfrau									

apilla Vateri

Serumkupfer in Gamma %	Serumhamatoff in mg %	Serumdiastase in Wohlgemuth-E.	Urindiastase in Wohlgemuth-E.	Blutzucker in mg %	Ernährungszustand	Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit	Erythrocyten in Millionen / mm^3 Blut	Hämoglobin in % der Norm	Monocyten im Diff.-Blutbild	Serumgesamteiweiß in g %	Zeitpunkt der Bestimmung des Serumeiweißes	Albumine in %	α 1 – Globuline in %	α 2 – Globuline in %	β – Globuline in %	γ – Globuline in %
							5,14	98		10,6	2 W. a.m.	44	4	6	24	22
					reduz.	24/51		84		8,36	17 T. a.m.	52	5	25	16	22
83							4,12	92	4	6,5	6 W. a.m.	40	7	13	21	19
							3,51	70	6	7,5	2 W. a.m.	45	5	11	19	20
					Kachekt.	65/102	3,46	70	1	5,78	4 W. a.m.	36	11	12	15	26
							3,90	76	5	7,0	6 W. a.m.	40	7	11	16	26

(W=Wochen, T=Tage, a=ante, p=post, m=mortem, op=operationem)

"Beni

Laufende Numme	Alter	Geschlecht	Ursache des Verschlusses	Anatomie der Leber	Bilirubin (mg %)	Alkalische Phosphatase in KAE bzw. JE(x)	SGOT (Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase) in Wroblewski-E.	SGPT (Serum-Glutamat-Pyravat-Transaminase) in Wroblewski-E.	Serumdiastase in Wohlgemuth-E.
1	36		Konkrement		18,4	21,0	208	283	
2	45		Konkrement	unauffällig	22,0			76	8
3	47		Konkrement		6,6	118x	110	110	
4	49		Konkrement		14,7	16,1	75	80	
5	54		Konkrement		32,7	19,3	132	57	
6	55		Konkrement	vergrößert	26,5	210x	37	25	16
7	55		Konkrement	cholostatisch	24,2	18,6	56	64	16
8	56		Konkrement		7,0	20,4	78	113	
9	57		Konkrement		6,4	6,0	38	42	
10	61		Konkrement		>5,3	15,7	117	119	
11	63		Konkrement		5,25	48x	76	95	16
12	69		Konkrement		11.6	27	166	163	
13	70		Konkrement		21,5	5,5			
14	70		Konkrement		10,3	8,1	151	113	
15	74		Konkrement		12,1	22,8	94,5	64,2	
16	76		Konkrement		18,2	108x	453	197	32
17	77		Konkrement		7,8	12,7	57	76	8
18	87		Konkrement		11,2	14,6	66	83	

Tabelle 7

"ne" Stenosen der Papilla Vateri

Urindiastase in Wohlgemuth-E.	Erythrocyten in Millionen/mm³ Blut	Hämoglobin in % der Norm	Serumgesamteiweiß in g%	Zeitpunkt der Bestimmung des Serumeiweisses	Albumine in %	α1 - Globuline in %	α2 - Globuline in %	β - Globuline in %	γ - Globuline in %
	3,82	82	8,4	2 W.a.op.	50	6	13	12	19
8	4,51	91	7,7	2 W.a.op.	45	6	11,5	17	20,5
4	4,84	101	9,30	1 W.a.op.	53	5	10	11	21
32	4,39	87	8,3	1 W.a.op.	50	5	12	17	16
			8,8	1 W.a.op.	47	3	11	14	25
8		83	6,3	12 T.a.op.	38	9	23	13	17
32	4,48	88	7,8	1 W.a.op.	51	7	11	13	18
	3,99	76	8,0	1 W.a.op.	39	6	12	14	29
	4,21	78	8,2	2 T.a.op.	50	4	12	14	20
	4,15	86	6,12	2 W.a.op.	32	10	17	11	30
16			8,7	2 W.a.op.	42	6	18	18	20
	3,80	81	6,7	1 W.a.op.	47	8	15	20	16
			8,19	9 W.a.m.	43,5	6	13	18,5	19
	4,74	94	7,92	1 W.a.op.					
32	3,75	86	5,7	2 W.a.op.	47	8	11	17	17
	4,29	82	8,4	3 W.a.op.	51	5	11	13	20
8	3,89	80	6,6	4 W.a.op.	48	4	12	13	23
	4,33	84	9,20	2 W.a.op.	50	6	10	13	21

(W=Wochen,T=Tage,a=ante, p=post, m=mortem,op=operationem)

Tab

"Benigne"Stenosen der extrar

Laufende Nummer	Alter	Geschlecht	Ursache des Verschlusses	Lokalisation	Anatomie der Leber	Bilirubin (mg %)	Alkalische Phosphatase in KAE bzw. JE (x)	SGOT (Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase) in Wroblewski-E.
1	26		Konkrement	D.choledochus		11,6	204[x]	181
2	34		Verwachsungen	D.choledochus		22,6	6,7	
3	35		Verwachsungen	D.choledochus		7,6	15,9	151
4	39		Konkrement	D.hepaticus		6,9		62
5	43		Konkrement	D.choledochus		7,6	144[x]	45
6	52		Konkrement	D.choledochus		9,7		151
7	57		Konkrement	D.choledochus		5,6	13,5	174
8	58		Konkrement	D.choledochus		9,7	6,8	
9	60		Abszess	Lig.gastrocoliaum		7,0		34
10	64		Konkrement	D.choledochus		7,4	18,4	
11	64		Konkrement	D.choledochus		9,0	33,5	52
12	65		Konkrement	D.choledochus	cholostat.	6,7		
13	68		Konkrement	D.choledochus		9,9	278[x]	
14	68		Konkrement	D.choledochus		9,8		73
15	69		Konkrement	D.choledochus		20,0	32,2	132
16	70		Konkrement	D.hepatici		38,9	8,7	94
17	71		Konkrement	D.choledochus		22,5	12,0	132
18	78		Konkrement	D.choledochus	cholostat.	8,2	10,7	
19	79		Konkrement	D.choledochus		13,7		56
20	82		Konkrement	D.hepaticus		7,9		75

e l l e 8

ankreatischen Gallenwege

SGPT (Serum-Glutamat-Pyravat-Transaminase) in Wroblewski-E.	Serumdiastase in Wohlgemuth-E.	Urindiastase in Wohlgemuth-E.	Erythrocyten in Millionen/mm³ Blut	Hämoglobin in % der Norm	Serumgesamteiweiß in g%	Zeitpunkt den Bestimmung des Serumeiweisses	Albumine in %	α1 - Globuline in %	α2 - Globuline in %	β - Globuline in %	γ - Globuline in %
190					7,3	1 W.a.op.	52	4	11	16	17
	16	32			6,5	1 W.a.op.	49,5	4,5	10	13	23
227		32	4,18	84	6,7	1 W.a.op.	44	6	11	17	28
108	32	8	4,10	88	8,0	2 W.a.op.	55	5	11	13	16
147					6,7	3 W.a.op.	51	6	13	17	13
170	32	64	4,15	86	6,1	5 W.a.op.	32	10	17	11	30
308	16	16			5,6	1 W.a.op.	45,5	10,5	14	12,5	17,5
					6,68	1 W.a.op.	45	6	10,5	15	23,5
83			4,14	84	5,6	3 W.a.op.	34,5	10	18	12,5	25
		128			6,09	2 W.a.op.	44,5	8,5	12	13,5	21,5
260			4,74	89	7,1	1 W.a.op.	51	4	9	15	21
		256			6,67	2 W.a.op.	41	6	11	15	27
	64		4,80	90	6,7	1 W.a.op.	52	5	8	14	21
68	32		4,40	88	6,7	4 W.a.op.	54	4	10	18	14
166		8	4,72	96	7,4	2 T.a.op.	49	5	15	15	16
123			4,85	106	6,7	9 T.a.m.	31	9	15	13,5	31,5
76					6,9	2 W.a.m.		8	12,5		24
		32			6,6	4 W.a.op.	38,5	8	13,5	12,5	27,5
68					7,01	1 W.a.op					
28					6,29	5 W.a.m.	44	5,5	10,5	19	21

(W=Wochen, T=Tage, a=ante, p=post, m=mortem, op=operationem)

Laufende Nummer	Alter	Geschlecht	Beruf	Lokalisation	Tumorgröße	Metastasen	Anatomie der Leber	Serumbilirubin in mg %	Alkalische Phosphatase in KAE bzw. JE (x) im Serum	GOT (Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase) in Wuchtelein-F
1	50	♂	Eisendreher	D.choledochus	Kirsche	Leber(vereinzelt)		25,2	37,8	79
2	51	♂	Kaufmann	Gallenblase + D.hepaticus	Faust	Leber(vereinzelt)	Cholost.	25,2	34,2	265
3	55	♀	Fernmeldeerin	Gallenblase, Leberhilus				21,1	14,2	43
4	62	♀	Hausfrau	Gallenblase + D.choledochus	Taubenei	nicht erkennbar	Cholost.	18,4	12,4	53
5	63	♂		D.hepaticust D.cysticus		nicht erkennbar	Cholost.	24,2	16,8	41,
6	64	♀	Hilfsarbeiterin	D.cysticus + D.choledochus	Taubenei	Leber(vereinzelt)		79,2	19,2	75,
7	64	♂	Offizier	Gallenblase + D.choledochus				11,7	29,7	263
8	69	♂		D.hepaticus + D.choledochus			Cholost.	30,1	6,4	60
9	69	♀	Hausfrau	D.hepaticus		Ln.		31,4	13,8	416
10	73	♀	Hausfrau	Gallenblase + D.choledochus	Kindskopf	Leber(vereinzelt) Duodenum	Cholost.	26,2	54,0	75
11	74	♀	Hausfrau	D.cysticus + D.hepaticus	Taubenei	nicht erkennbar		22,1	21,6	100
12	77	♀	Hausfrau	Gallenblase + D.choledochus	Taubenei					
13	79	♀	Direktrice	D.choledochus		Ln.		24,1	24,2	24

a b e l l e 9

eatische Gallenwegscarcinome

	SGPT (Serum-Glutamat-Pyravat Transaminase) in Wroblewski-L.	Serumdiastase in Wohlgemuth-E.	Urindiastase in Wohlgemuth-E.	Ernährungszustand	Erythrocyten in Millionen/mm³ Blut	Hämoglobin in % der Norm	Monocyten im Diff.-Blutbild	Serumeiweiß in g %	Zeitpunkt der Bestimmung des Serumeiweißes	Albumine in %	α1-Globuline in %	α2-Globuline in %	β-Globuline in %	γ-Globuline in %
	130				5,07	101	4	7,9	9 W.a.m.	46	5	13	18	18
	208							6,3	8 W.a.m.	45	7	18	20	20
	38				3,78	69	9	6,66	8 W.a.m.	37	6	9	22	26
	190		128					6,68	6 W.a.m.	43,5	6	10	18	22,5
5	53	8			5,98	107	4	7,0	1 W.a.op.	46	6	12	18	18
6	94	32	4		4,80	98	6	6,18	5 W.a.m.	42	4	23	11	20
	263				4,8?	98	1	8,4	6 W.a.m.	erhöht				19
)	68							6,94	2 W.a.op.	38,5	7,5	12	18	24
)	340					83	7	5,44	6 W.a.m.	48	6	10	13	23
,6	104							6,7	5 W.a.m.	37	10	14	14	25
)	75							7,3	6 W.a.m.	44	7	12	16	21
					4,02	85		6,3	3 T.a.op.					
5	170		32		4,03	84	4	7,6	8 W.a.m.	47	6	12	17	18

(W=Wochen, T=Tage, a.=ante, p=post, m=mortem, op=operationem)

Tabelle 10

C O L O N C A R C I N O M E

Laufende Nummer	Alter	Geschlecht	Tumorgröße	Tumorlokalisation	Metastasen	Ernährungszustand	Serumgesamteiweiß in g%	Zeitpunkt der Bestimmung des Serumeiweisses	Albumine in %	α 1-Globuline in %	α2-Globuline in %	β-Globuline in %	γ-Globuline in %
1	41	♀		Colon sigmoideum			6,6	1 W. a.op.	47	5	13	15	20
2	41	♀		rechte Flexur	Ln.	gut	7,6	1 W. a.op.	49	2	9	17	23
3	44	♀	Mandarine	Colon sigmoideum	nicht erkennbar		6,2	6 W. a.m.	52	7	13	13	15
4	51	♀	Kindskopf	Colon ascendens	Ln.	reduz.	6,29	3 W. a.op.	42	7,5	12	12,5	26
5	51	♀	Faust	Colon descendens	nicht erkennbar		5,2	2 W. a.op.	37	11	23	16	13
6	52	♂		Colon sigmoideum		gut	7,4	5 W. a.m.	48,5	5,5	9	16,5	20,5
7	56	♀	Hühnerei	Colon ascendens			5,43	6 W. a.m.	52	6	10	15,5	16,5
8	58	♂	Mandarine	Colon ascendens	nicht erkennbar	gut	4,93	2 W. a.op.	43,5	6,5	12,5	16	21,5
9	58	♀	Faust	linke Flexur			6,4	4 W. a.op.	46,5	6,5	13	16	18
10	58	♀	ausgedehnt	Coecum	Ln.		6,5	3 W. a.op.	39,5	8	12	15	25,5

(W=Wochen, T=Tage, a.=ante, p=post, m=mortem, op=operationem)

Tabelle 10 - Fortsetzung

C O L O N C A R C I N O M E

Laufende Nummer	Alter	Geschlecht	Tumorgröße	Tumorlokalisation	Metastasen	Ernährungszustand	Serumgesamteiweiß in g%	Zeitpunkt der Bestimmung des Serumeiweisses	Albumine in %	α1-Globuline in %	α2-Globuline in %	β-Globuline in %	γ-Globuline in %
11	59	♂	Faust	Colon descendens	nicht erkennbar		6,3	6 W. a.m.	36	9	18	17	20
12	60	♀	Handteller	Coecum	Ln.		5,3	5 W. a.m.	36	7	12	15	30
13	60	♂	Faust	Colon sigmoideum			6,6	4 W. a.op.	44	7,5	10,5	13,5	24,5
14	61	♀	Walnuß	Coecum	Leber(vereinz.)Peritoneum		7,6	4 T. a.op.	39	7	15	17	22
15	61	♀	Hühnerei	rechte Flexur	Leber(vereinzelt)		8,1	1 W. a.op.	39	5	12	17	27
16	64	♀	Faust	rechte Flexur			6,6	4 W. a.op.	34	9,5	15,5	16,5	24
17	65	♀	Faust	Colon sigmoideum	Peritoneum		6,8	a.op.					
18	66	♂	Hühnerei	Coecum	nicht erkennbar	gut	6,01	2 W. a.op.	49,5	6,5	11,5	15	17,5
19	66	♀	Hühnerei	Coecum		reduz.	6,1	1 W. a.op.	44	8	12	14	22
20	66	♂	Kindskopf	rechte Flexur			7,2	1 W. a.op.	32	11	15	18,5	23,5

(W=Wochen, T=Tage, a.=ante, p=post, m=mortem, op=operationem)

Tabelle 10 - Fortsetzung

C O L O N C A R C I N O M E

Laufende Nummer	Alter	Geschlecht	Tumorgröße	Tumorlokalisation	Metastasen	Ernährungszustand	Serumgesamteiweiß in g%	Zeitpunkt der Bestimmung des Serumeiweisses	Albumine in %	α1-Globuline in %	α2-Globuline in %	β-Globuline in %	γ-Globuline in %
21	67	♀	"ausgedehnt"	Colon ascendens	nicht erkennbar		5,2	a.op			18		
22	67	♀	Faust	Colon ascendens	nicht erkennbar	reduziert	5,2	1 W. a.op	40	11	19	16	14
23	68	♂	"ausgedehnt"	Colon descendens	Leber(vereinzelt)	kachekt.	7,43	7 W. a.m.	34,5	9,5	18	12,5	25,5
24	68	♀	Faust	Coecum	ganzer Bauchraum		6,2	1 T. a.op	45	9	17	14	15
25	69	♀	Hühnerei	Colon sigmoideum	nicht erkennbar	gut	6,2	2 W. a.op	51	5	11	17	16
26	70	♀	Hühnerei	Colon descendens	nicht erkennbar	reduziert	6,18	3 T. a.op	42	8	9,5	15	25,5
27	71	♂	Mandarine	Colon sigmoideum			6,97	5 W. a.m.	50	5	10	15	20
28	72	♀	Walnuß	Colon descendens	nicht erkennbar	reduziert	5,27	7 W. a.m.					
29	72	♂	ganzes Colon-ascend.	Colon ascendens			7,14	5 W. a.m.	33	5	12	10	40
30	73	♂	Hühnerei	Coecum	Leber(vereinz.)Ln. Lunge	reduziert	4,96	8 W. a.m.	43	6	7	10	34

(W= ochen, T=Tage, a.=ante, p=post, m=mortem, op=operationem)

Tabelle 10 - Fortsetzung

C O L O N C A R C I N O M E

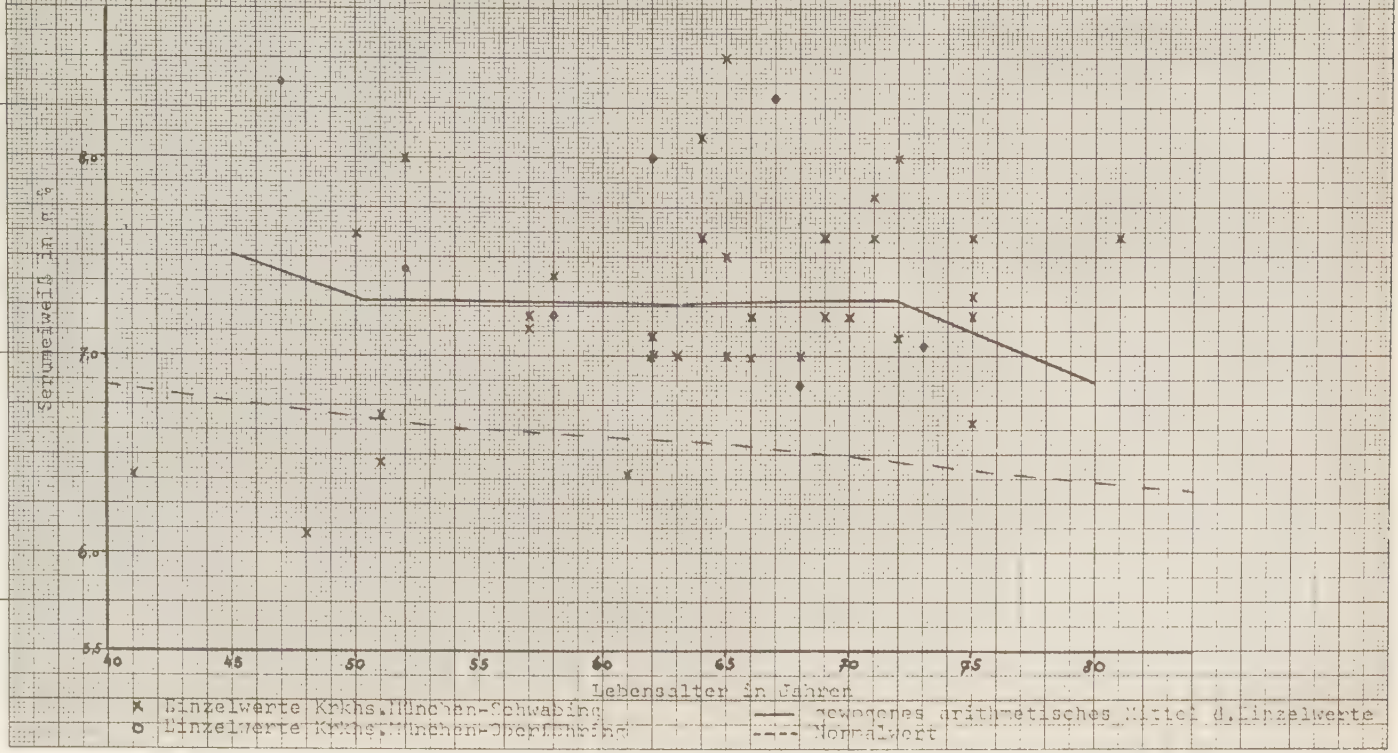
Laufende Nummer	Alter	Geschlecht	Tumorgröße	Tumorlokalisation	Metastasen	Ernährungszustand	Serumgesamteiweiß in g%	Zeitpunkt der Bestimmung des Serumeiweisses	Albumine in %	α1-Globuline in %	α2-Globuline in %	β-Globuline in %	γ-Globuline in %
31	74	♂		Colon sigmoideum	Leber(ver-einz.)Ln.	reduziert	6,6	7 W. a.m.	35	13	21	18	13
32	74	♀	Mandarine	Colon sigmoideum	nicht er-kennbar	reduziert	6,1	5 W. a.op.	55	5	10	16	14
33	76	♀	Mandarine	Coecum	nicht er-kennbar	kachektisch	6,3	1 W. a.op.	46	5	15	18	16
34	77	♀	Faust	Colon descendens		kachekt.	6,68	4 W. a.op.	37,5	9	13	13	27,5
35	78	♀	Mandarine	Coecum			5,7	2 T. a.op.	42	7	12	18	21
36	80	♀		Colon sigmoideum			6,12	6 W. a.m.	56	4	11	12	17
37	87	♀	Handteller	Coecum	nicht er-kennbar		5,3	6 W. a.op.	47	7	15,5	12,5	17

A N H A N G II:

GRAPHISCHE DARSTELLUNGEN

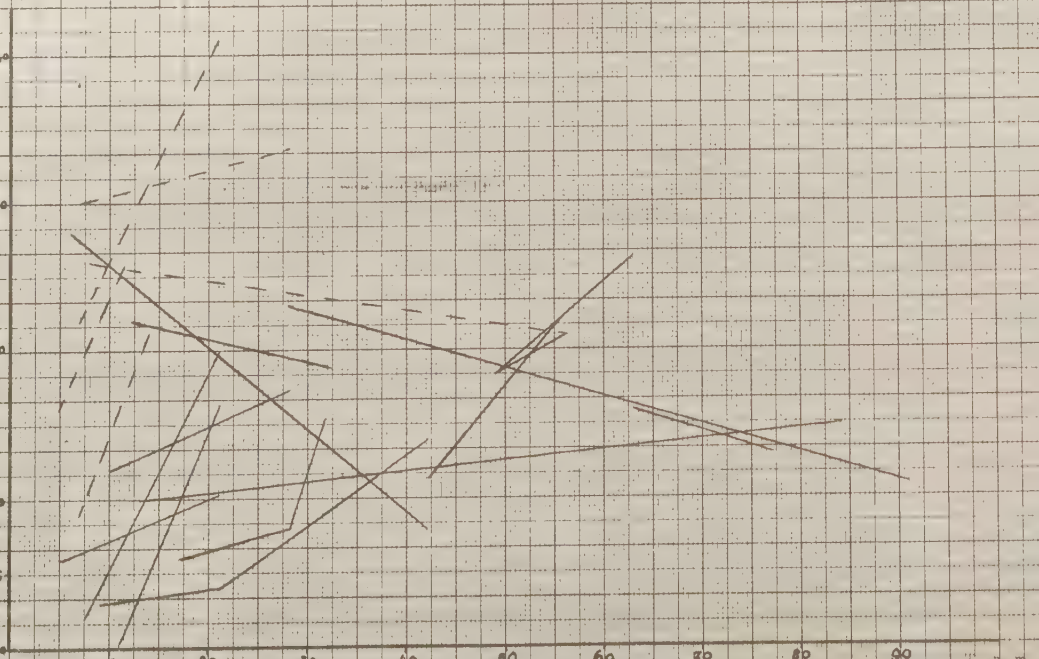
Abbildung 7

Serumeiweiß und Lebensalter beim Pankreaskopfcarcinom

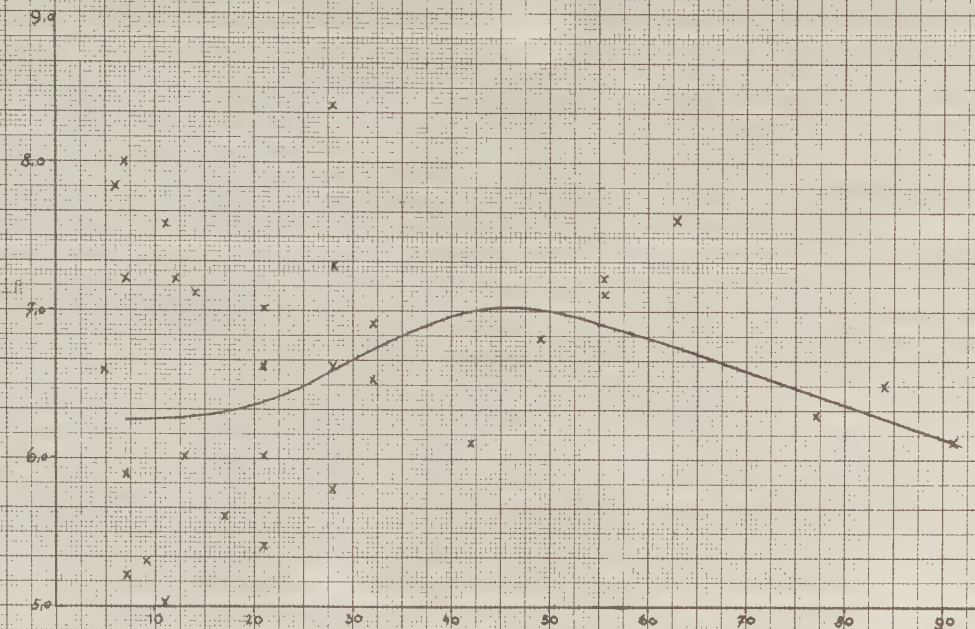


Anlage 2

Serumeiweiß-Refraktometrie bei einzelnen Patienten mit Bandwurmbefall



Durchschnittliche Eiweißveränderung mit Fortschreiten des Leidens
bei 31 verstorbenen Trägern von Carcinoma pancreatis

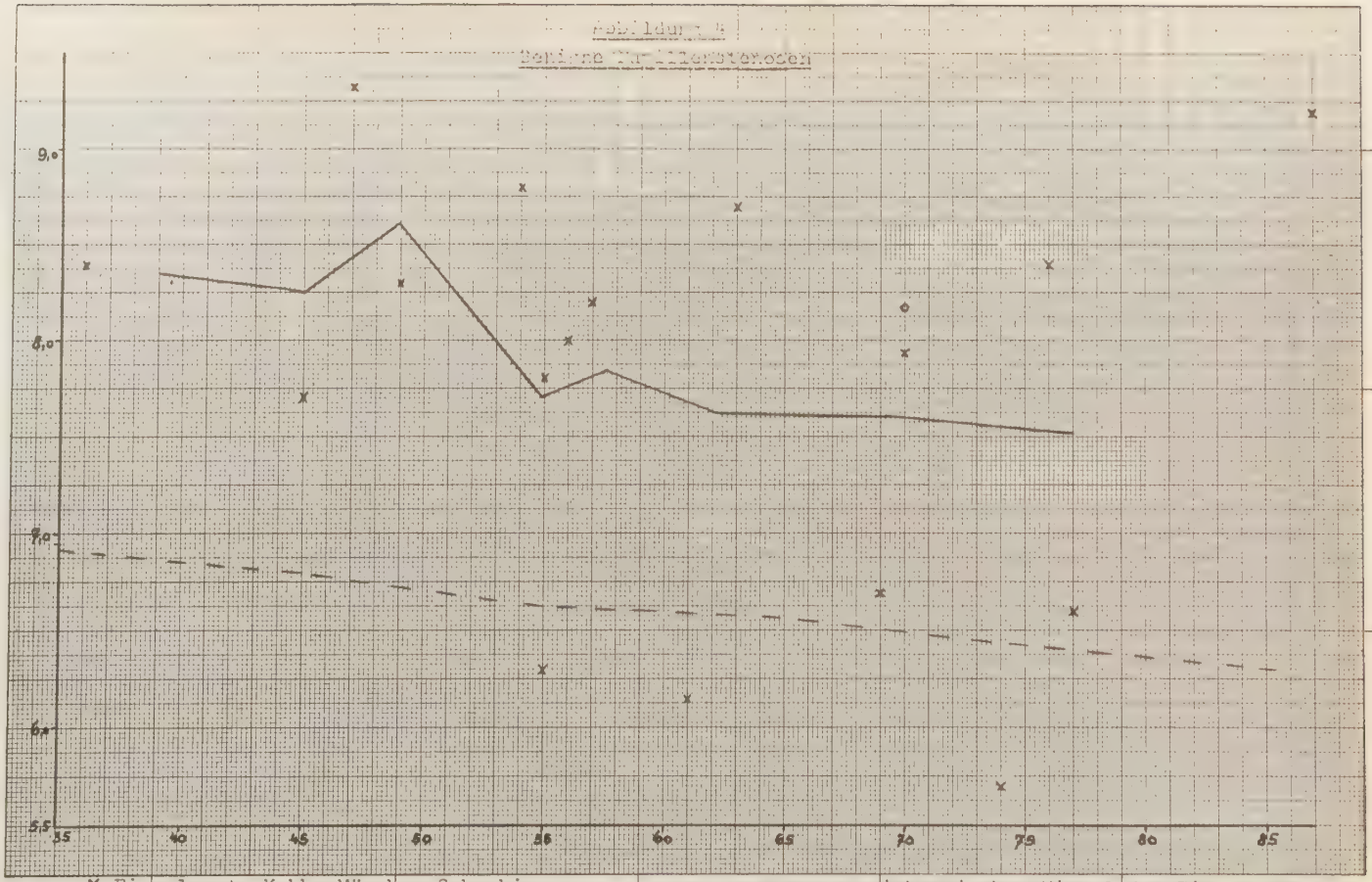


Zeitpunkt der Eiweißbestimmung in Tagen ante mortem

DIN A 4 210x297 mm

Abbildung 4

Geburten im Lebensjahrzehnt

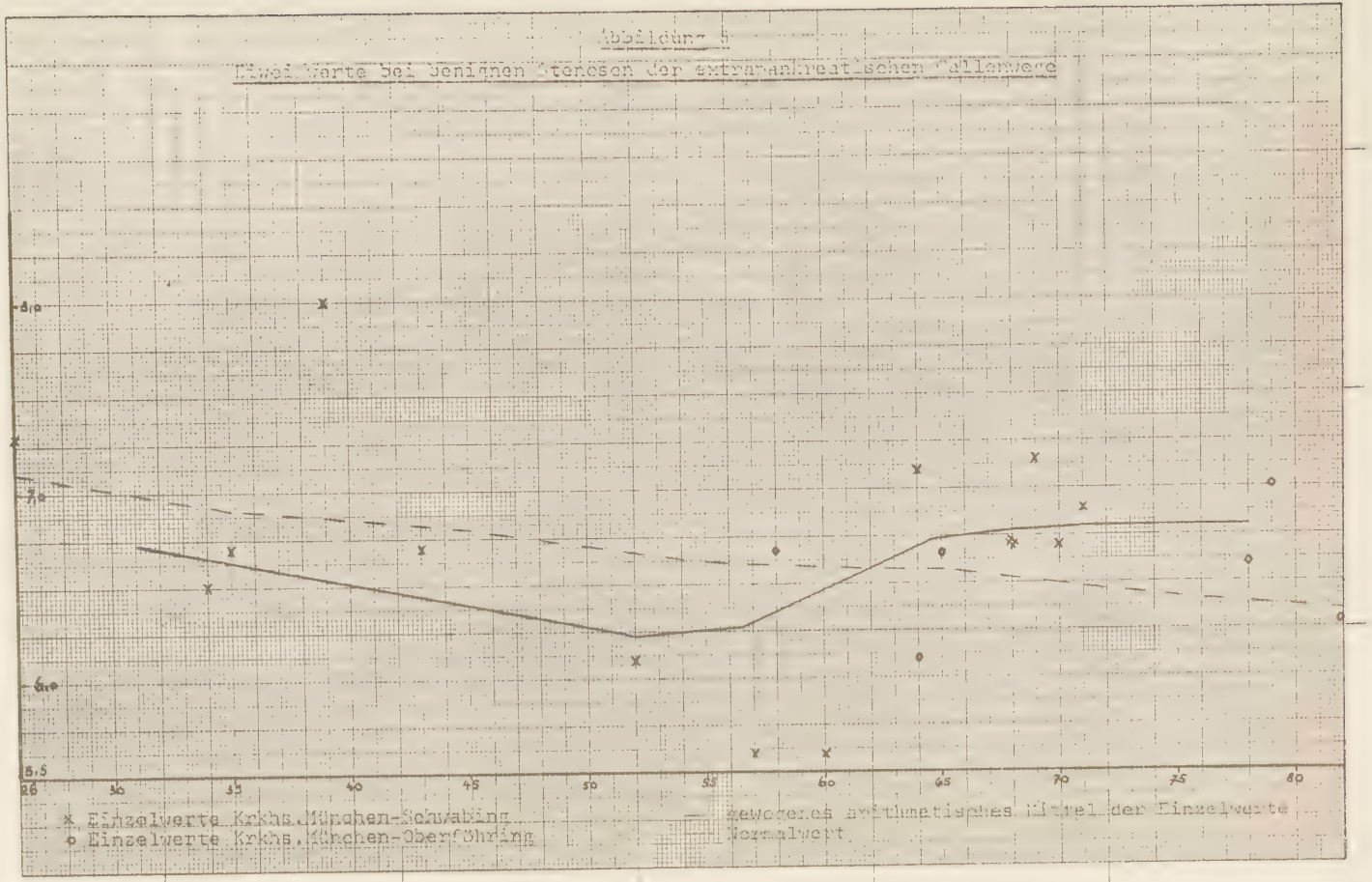


× Einzelwerte Krkhs. München-Schwabing
o Einzelwerte Krkhs. München-Oberföhring

—— gewogenes arithmetisches Mittel der Einzelwerte
---- Normalwert

Abbildung 5

Eiweißwerte bei benignen Stenosen der extrahepatischen Gallenwege

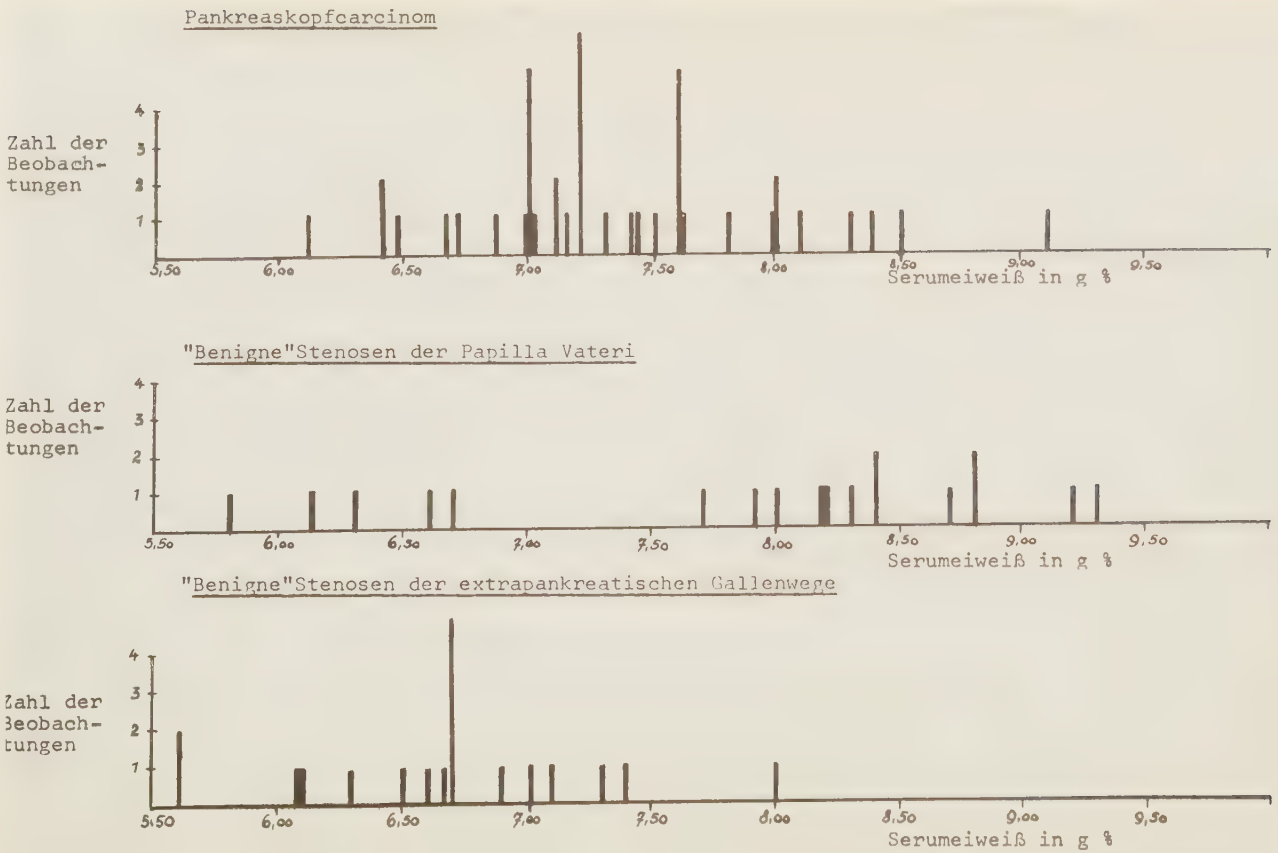


x Einzelwerte Krkhs. München-Schwabing
o Einzelwerte Krkhs. München-Oberföhring

— gewogenes arithmetisches Mittel der Einzelwerte
Normalwert

Abbildung 6

Verteilung der Serumproteinwerte bei einzelnen Krankheitsgruppen



Für die Übernahme des Referates sowie für die Themenauswahl und Beratung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit danke ich insbesondere den Herren

Professor Dr. O. WIELAND

sowie

Chefarzt Dr.M.A. SCHMID

Für die Übernahme des Korreferates danke ich

Herrn Professor Dr.Dr.E. WERLE

Für die Beratung bei der Anfertigung der statistischen Berechnung fühle ich mich

Herrn Dr.rer.nat. B. ROST

zu Dank verpflichtet.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ANDERSON, O.: Statistik. Physico-Verlag, München, 1965.

2. ANKER, H.S.: The biosynthesis of plasmaproteins. Ann.New York acad.sci.,Bd.94 (1961),S.14.

3. ANNIS D.A.,HALLENBECK G.A.: Effect oft excluding pancreatic juice from duodenum on secretory response of pancreas to a meal. Proc.soc.exp.biol.med.,Bd.77 (1951),S.383.

4. BABKIN P.B.: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. Springer-Verlag, Berlin, 1928.

5. BABKIN P.B.,RUBASHKIN, SAVICH: Über die morphologischen Veränderungen der Pankreaszellen unter der Einwirkung verschiedenartiger Reize. Arch.mikr.Anat.,Bd.74 (1909), S.68.

6. BARANDUN S.,NUSSLE D., WITSCHI H.P.,BUSER F.: Untersuchungen über den Durchtritt von Plasmaproteinen in das Darmlumen bei gesunden Kindern. Schw.med.Wschr., Bd. 92 (1962), S. 316.

7. BARTELHEIMER H.,MARING H., STIMMING H.J.: Quantitative fraktionierte Pankreassaft-untersuchungen bei Pankreas-,sowie Gallenwegs- und Lebererkrankungen. Klin.Wschr.,Bd.33 (1955), S. 160.

8. BAUMGÄRTEL Tr.: Physiologie und Pathalogie des Bilirubin-stoffwechsels als Grundlage der Ikterus-forschung. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1950.

9. BECKER V.: Sekretionsstudie am Pankreas. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1957.

0. BERGER W., HARTMANN J., LEUBNER H.: Beiträge zur äußeren Sekretion des Pankreas. Klin.Wschr., 1935/I., S. 490.

1. BERK J.E.: Diagnosis of carcinome of pancreas. Arch.int.med., Bd. 68 (1941), S. 525.

2. BERNFELD P.,DONAHUE V., HOMBURGER F.: Characteristic individual electrophoresis patterns in humans. Proc. soc.exp.biol.med.,Bd.83,(1953),S. 429.

3. BEST C.H.: The lipotropic factors. Acta med. scand., Bd. 131 (1948), S.503.

14. BLAND J.H.: Störungen des Wasser-und Elektrolythaushaltes (deutsche Übersetzung),Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1959.

15. BREMER J.L.: Pancreatic ducts and pancreatic bladders. Am.journ.anat.,Bd.31 (1922/23),S.289.

16. BRINCK, GÜLZOW: Fermententgleisung. Zschr.klin.Med.,Bd.131 (1937),S.747.

17. BÜRGER M.: Altern und Krankheit. VEB Thieme Verlag, Leipzig, 1954.

18. CASPERSSON T.O.: Cell growth and cell function. Books in print.New York, 1950.

19. CHIARI H.: Das Serumeiweiß. Chir.Praxis, Bd.8 (1964), S. 99.

20. CITRIN Y., STERLING K.S., HALSTEDT J.A.: The mechanism of hypoproteinemia associated with giant hypertrophy of the mucosa. New.Engl.journ.med.,Bad.257 (1957), S. 906.

21. CLAUDE A.: Zitiert bei HIRSCH C.G. Naturwiss., Bd. 45 (1958), S. 349.

22. CRIDER J.O., THOMAS J.E.: Zitiert bei THOMAS J.E.[84]

23. DALY M.D., MIRSKY A.E.: Formation of the protein in the pancreas. Journ.gen.phys., Bd.36 (1952), S.243.

24. DENT C.E., STILLING J.A.: Studies on the absorption of proteins. Bioch.journ.,Bd.44 (1949), S. 318.

25. DÖRKEN H.: Einige Daten bei 280 Patienten mit Pankreaskrebs. Gastroenterologia, Bd.102 (1964),S.47.

26. DOERR W.: Pankreatitis: Pathogenese, Formen, Häufigkeit. Langenbecks Arch.klin.Chir.,Bd.292 (1959), S. 552.

27 DRAGSTEDT L.R.: Some physiologic problems in surgery of the pancreas. Ann. surg.,Bd.118 (1943), S. 576.

28. DRAGSTEDT L.R., PROHASKA J.v., HARMS H.P.: The realtion of pancreatic juice to the fatty infiltration and degeneration of the livers of depancreatized dogs. Am.j.phys.,Bad.116 (1936), S.122.

29. DREILING: Zitiert bei HAFTER[41].

30. ELMSLIE R.G., WHITE T.T., MAGEE D.F.: Observation on pancreatic function in eight patients with controlled pancreatic fistulas. Ann.surg.,Bd.160 (1964), S. 937.

31. EPPINGER H.: Zur Pathogenese des sogenannten Ikterus catarrhalis. Med.Klinik, Bd.28/II (1932),S.1379.

32. FISHER N.F.: Attempts to maintain life of totally pancreatectomized dogs indefinitely by insulin. Am.j.phys., Bd. 67 (1924), S. 634.

33. FÖLDI M.: Physiologie und Pathologie des Lymphkreislaufes. Verh.dtsch.Ges.inn.Med.,Bd.66 (1960), S. 531.

34. FORELL M.M.: Neue Möglichkeiten einer kausalen Therapie der akuten Pankreatitis durch die intravenöse Verabreichung des Kallikrein- und Trypsinhemmkörpers Trasylol. In MARTINI und HAFTER[57].

35. FORELL M.M., DOBOVICNIK W.: Erkennung akuter und chronischer Pankreaskrankheiten. Klin.Wschr., (1959), S. 1018.

36. GABL F., EGGER E.: Charakterisierung von Speichelproteinen. Clin.chim.acta, Bd. 4 (1959), S. 62.

37. GALLO, ALIERI: Zitiert bei HENNING N., BAUMANN W.: Die Krankheiten des Darmes. Handb.inn.Med., 4.Aufl., Bd.III/2, Springer-Verlag, Berlin, (1953).

38. GREENE R., WITZNITZER T., RUTENBERG S., FRANK E., FINE J.: Hepatic clearance of endotoxin absorbed from the intestine. Proc.soc.exp.biol.med.,Bd. 108 (1961), S. 261.

39. GRÖNWALL A.: Die Serumglykoproteine und ihre klinische Bedeutung. Verh.dtsch.Ges.inn.Med.,Bd. 66 (1960), S. 449.

40. GRUSKAY F.L.,COOKE R.E.: Gastrointestinal absorption of inaltered protein in normal infants and infants recovering from diarrhea. Pediatrics, Bd. 16 (1955), S. 763.

41. HAFTER E.: Praktische Gastroenterologie. 2.Aufl.,Georg Thieme Verlag,Stuttgart, 1962.

42 HEDLUND C. Clinical and experimental studies on C-reactive protein. Acta med. scand., suppl. 361 (1961).

43. HOERNER M.T.: The effect of exclusion of the pancreatic secretion by evulsion of the pancreatic ducts on the reaction of the duodenal content. Am.j.dig.dis., Bd.2 (1935),S. 295.

44. HOKIN L.E.: Isolation of the zymogen granules of dog pancreas and a study of their properties. Bioch.biophys.acta,Bd.18 (1955),S.387.

45.HOLMANN H.,NICKEL W.F., SLEISINGER M.H.: Hypoproteinemia antedating intestinal lesions and possibility due to excessive serum protein loss into the intestine. Am.j.med.,Bd.27 (1959),S.963.

46.HOTTINGER A.: Neuere Vorstellungen über die Physiologie und Physiopathologie der Resorptionsstörungen bei Enteropathien und Ernährungsstörungen des Säuglings und Kleinkindes. Praxis, Bd. 52 (1963), S. 571.

47.JARNUM S., GLENERT J.M., ANDERSEN S.B., HØEDT RASMUSSEN K.: Hypoalbuminemia and albumin transport in the intestenal tract. Bull.soc.int.chir.,Bd. XXIII (1964), S. 183.

48. JEEJEEBHOY K.N.: Cause of hypoalbuminemia in patients with gastrointestinal and cardiac disease. Lancet 1962/I., S. 343.

49. JUNQUEIRA L.C.U.,HIRSCH C.G., ROTHSCHILD H.: Glycine uptake by the proteins of the rat pancreatic juice. Bioch.journ., Bd. 61 (1955), S.275.

50. KAHN J., KLEIN M.H.: Human pancreatic secretion studied from a case of pancreatic cyst with fistula. Am.j.med.sci.,Bd.184 (1932), S.503.

51. KERN E.,CREUTZFELD W., KÜMMERLE F.,GRANER H.P.: Radikale, palliative oder konservative Behandlung des Pankreascarcinoms ? Langenbecks Archiv klin.Chir.,Bd.303 (1963), S. 456.

52. LANG K.: Lokalisation der Fermente und Stoffwechselprozesse in den einzelnen Zellbestandteilen und deren Trennung. 2.Kolloqu.Ges.phys.Chem., 1951.

53. LINDENSCHMIDT T.O.: Chirurgische Betrachtung zur Hypoproteinämie und Aminosäuretherapie. Bruns Beitr.klin.Chir., Bd. 179 (1950), S. 463.

54. LOEWY G.: Recherches expérimentales sur le p_H du contenu duodénal en l'absence de suc pancreatique. Compt.rend.soc.biol.med.,Bd. 119 (1935), S. 490.

55. MADDEN S.C.,WHIPPLE G.H.: Plasmaproteins: Their source, production and utilization. Phys.rev., Bd. 20 (1940), S. 194.

56. MARTINI G.A.,DÖLLE W., PETERSEN F., TRSKE U., STROHMEYER G.: Die exsudative Enteropathie, ein polyätiologisches Syndrom. Internist, Bd. 4 (1963), S. 197.

57. MARTINI G.A., HAFTER E.: Leber- und Pankreasenzymologie. Schwabe & Co., Verlag, Basel 1961.

58. MAURER W.: Über die Größe des Umsatzes von Plasma- und Körpereiweiß. Verh.dtsch.Ges.inn.Med.,Bd.66 (1960), S. 416.

59. MILLER L.L.: Entstehungsorte,Speicherorte und Umsatz der Serumproteine. Verh.dtsch.Ges.inn.Med.,Bd.66 (1960), S. 250.

60. MILLER J.M., WIPER T.B.: Physiologie observations on patients with external pancreatic fistula. Ann. surg.,Bd.120 (1944), S.852.

61. MÜLLER F., SEIFERT O.: Taschenbuch der medizinisch-klinische Diagnostik. 68.Aufl., Bergmann-Verlag, 1962.

62. MUNRO M.P., THOMAS J.E.: The number and relative concentration of protein constituents of canine pancreatic juice as determined by electrophoresis. Am.j.phys.,Bd.145 (1945), S. 140.

63. MULRIN J.R., TOMBOULIAN R.L., PIERCE H.B.: Absorption of insulin from thirty-vel loops of intestine of normal and depancreatectomized dogs. Am.j.phys., Bd. 120 (1937), S. 733.

64. NASSET E.S.: Role of the digestive tract in the utilization of protein and aminoacids J.Am. med. assoc.,Bd.1964 (1957), S.1

65. NEURATH P.: Statistik für Sozialwissenschaftler. Enke-Verlag, Stuttgart, 1966.

66. NÖCKER J.: Alterspathomorphose der Bluteiweißkörper. Verh.dtsch.Ges.inn.Med.,Bd.60 (1954), S. 865.

67. NOTHMANN M., WENDT H.: Über eine regulatorische Funktion des Pankreas für die Magenentleerung nach Fettmahlzeit. Arch.exp.Path.Pharm.,Bd.168 (1932), S. 49.

68. PAPPENHEIMER J.R., RENKIN E.M., BORRERO L.M.: Filtration, diffusion and molecular sieving through peripheral capillary membranes. Am.j.phys.,Bd. 167 (1951), S. 13.

69. PINCUS I.J.,THOMAS J.E., HAUSMAN D., LACHMAN P.O.: Relationship between the p_H of the duodenal content and pancreatic secretion. Proc.soc.exp.biol.med.,Bd.67(1947), S.497.

70. POPPER H.,SCHAFFNER F.: Die Leber: Struktur und Funktion. Deutsche Übersetzung.Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1961.

71. RAFSKY H.,BILL A.,STERN K., COREY H.: Electrophoretic studies on the serum oft "normal" aged individuals. Am.j.med. sci.,Bd.224 (1952), S.522.

72. RAVIN H.A., ROWLEY D., JENKINS C., FINE J.: On the absorption of bacterial endotoxin from the gastrointestinal tract of the normal and shocked animal. J.exp.med.,Bd.112 (1960), S. 783.

73. RÉNYI-VAMOS, SZINAY: Zitiert bei RUSZNYÁK, FÖLDI, SZABO: Physiologie und Pathologie des Lymphkreislaufes. VEB Gustav Fischer, Jena, 1957.

74. RICHTERICH R.: Die Physiologie der Pankreassekretion. In MARTINI und HAFTER[57].

75. RIENHOFF W.F.,PICKRELL K.L.: Pancreatitis. Arch.surg.,Bd.51 (1945), S. 205.

76. RUMORE P.C., OLANDER G.A., PUESTOW C.B.: Excretion of antibiotics, dyes, and radioactive substances through external pancreatic fistula. Surg., Bd. 34 (1953), S. 735.

77. SCHEURLEN P.G.: Zitiert bei WUHRMANN und MÄRKI[93]

78. SCHICK B., GREENBAUM J.W.: Edema with hypoproteinemia due to a congenital defect in protein formation. J.ped., Bd. 27 (1945), S. 241.

79. SCHÖN R., SÜDHOFF H.: Biochemische Befunde in der Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1959.

80. SCHWARTZ M., JARNUM S.: Gastrointestinal protein loss in idiopathic (hypercatabolic) hypoproteinemia. Lancet 1959/I,S.327.

81. SNYDER W.H., LIUM R.: Pancreatic fistula. Surg.,gyn.obst.,Bd.62 (1936),S. 57.

82. STEINFELD J.L.,DAVIDSON J.D., GORDON R.S.,GREENE F.E.: The mechanism of hypoproteinemia in patients with regional enteritis and ulcerative colitis. Am.j.med.,Bd.29 (1960), S. 405.

83. SUNDERMANN,BOERNER: Normal values in clinical medicine. Jefferson, Philadelphia, 1950.

84. THOMAS J.E.: The external secretion of the pancreas. C.T.Thomas, Springfield, 1950.

85. TRIA, FABRIANI: Zitiert bei KATSCH,GÜLZOW: Die Krankheiten der Bauchspeicheldrüse. Handb.inn.Med.,4.Aufl.,Bd.III/2, Springer Verlag,Berlin, (1953).

86. WALLAU F.W.: Verhältnis des Krebses der Bauchspeicheldrüse zu seinen Absiedlungen. Virchows Arch.path.Anat.Phys.,Bd.283 (1932), S. 321.

87. WESTPHAL U., GEDIGK P.: An welche Komponenten der Serumproteine ist das Bilirubin gebunden ? Zschr.phys.Chem.,Bd.285 (1950),S.200.

88. WETTERFORS J.,GULLBERG R., LILJEDAHL S.O.,PLANTIN L.O., BIRKE G., OHLHAGEN B.: Role of the stomach and small instestine in albumin breakdown. Acta med.scand.,Bd.168 (1960),S.347.

89. WHIT T.K. Spectral absorption of bilirubin. Acta med. scand., Bd. 2 (1945),S.172.

90. WICK A.N.,LAWRENCE E.: Choline, the cause of lipocaic action on fatty rat livers. Arch. bioch., Bd.20 (1949), S. 113.

91. WILD C., REYMOND C., VANOTTI A.: Vitamine B_{12} et métabolisme protidique. Schw.med.Wschr.,Bd.85 (1955), S. 145.

92. WOHLGEMUTH J.: Untersuchungen über den Pankreassaft des Menschen. Bioch.Zschr.,Bd. 39 (1912), S. 302.

93. WUHRMANN F.,MÄRKI H.: Dysproteinämien und Paraproteinämien. Schwabe & Co. Verlag, Basel, 1963.

94. WUHRMANN F.,WUNDERLY C.: Die Bluteiweißkörper des Menschen. 3.Aufl. Schwabe & Co. Verlag,Basel, 1957.

95. WULSIN J.H., SILER V.E.: The intraductal secretory pressure of the pancreas in unanaesthetized dogs. Surg.,Bd. 34 (1953), S. 9.

96. YUILE E.L., LUCAS F.V., NEUBECKEN R.D.,COCHRANE C.G., WHIPPLE G.H.: Depletion of reserve protein from extracellular fluid. J. exp.med., Bd. 109 (1959), S.165.

L E B E N S L A U F

Am 1.Mai 1938 wurde ich als zweites Kind des Architekten Karl Mendrygalla und seiner Ehefrau Monika, geb.Liss, in Hindenburg/O.S. geboren.

Im Jahre 1942 fiel mein Vater an der russischen Front. Im Oktober 1944 heiratete meine Mutter den damaligen Regierungsassessor und Leutnant Dr.Franz Förg, in dessen Elternhaus zu Brückenau/Ufr. ich mich seit Sommer 1944 aus Gesundheitsgründen aufhielt. Seit September 1944 besuchte ich die dortige Volksschule.

Nach der Heimatvertreibung im Januar 1945 ließ sich unsere Familie in Brückenau nieder.

Im Jahre 1950 nahm Herr Dr. Förg mich und meine Geschwister an Kindesstatt an.

Nach dem Besuch der Volksschule trat ich 1949 in die Realschule der Stadt Brückenau ein.

Im Jahre 1951 übersiedelte unsere Familie nach München, wo ich seitdem bis zum Abitur 1958 die Luitpold-Oberrealschule besuchte.

Nachdem ich anschließend für ein Jahr der Wehrpflicht Genüge geleistet hatte, immatrikulierte ich mich im Wintersemester 1959/60 erstmals an der Ludwigs - Maximilians - Universität zu München, und zwar zunächst als Student der Naturwissenschaften. Im Wintersemester 1960/61 wechselte ich zum Studium der Medizin über.

Nach Ablegung der naturwissenschaftlichen Vorprüfung im Sommersemester 1961 und der naturwissenschaftlichen Prüfung im Wintersemester 1962/63 unterzog ich mich im Sommer 1966 an der Universität zu München dem medizinischen Staatsexamen. Während dieser und der folgenden Zeit befaßte ich mich mit der vorliegenden Dissertation.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Weiterhin versichere ich ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur Bearbeitung erhalten habe.